

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 434

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GUILLOT Jean

Né le 19 Avril 1914 à Cusset (Allier)

Chimiothérapie de la Blennorragie
par les dérivés soufrés
administrés en particulier par voie intramusculaire

Président : M. CHEVASSU, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1939

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GUILLOT Jean

Né le 19 Avril 1914 à Cusset (Allier)

Chimiothérapie de la Blennorragie
par les dérivés soufrés
administrés en particulier par voie intramusculaire

Président : M. CHEVASSU, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1939

I. — PROFESSEURS

MM

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'assistance médico-sociale	
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*trop tôt disparu, en signe de filial
souvenir.*

A MA MERE,

*qui a toujours su me soutenir et
m'entourer de sa tendresse.*

A MES SŒURS,

A MA FAMILLE — A MES AMIS.



A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU,

Professeur de clinique urologique à la Faculté de Médecine
de Paris.

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547906_0092

AU DOCTEUR E. L. GAUTIER,

Assistant de consultation à l'Hôpital Cochin.

*qui nous a guidé de son expérience
et de ses conseils au cours de
l'élaboration de cette étude.*

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Depuis la plus haute antiquité, la blennorrhagie est un des maux qui tourmentent l'humanité. Il en est fait mention dans la Bible (Lévitique, chapitre XV-1-33) qui d'ailleurs se borne à des conseils prophylactiques, sans indiquer aucun traitement.

Cependant, malgré le nombre de siècles qui se sont écoulés depuis son apparition, nombre si grand qu'il est impossible de lui fixer, même approximativement, une époque, c'est une des maladies que les médecins ont mis le plus longtemps à bien connaître et surtout à bien traiter.

En effet, il n'y a qu'un peu plus d'un siècle (en 1810), que la Société de Médecine de Besançon proposait au concours pour un prix le sujet suivant : « *Y a-t-il, oui ou non, identité de vues entre la blennorrhagie et la syphilis ?* »

C'est que, depuis les travaux de Jacques DE BETHENCOURT (1521) la plupart des médecins croyaient que blennorrhagie et syphilis étaient la seule et même maladie, qui se manifestait par des symptômes différents suivant les malades. Cette façon de voir fut cependant vivement combattue au cours du XVIII^e siècle.

cle, notamment par BALFOUR, ELLIS, TOD et DUNCAN qui virent leurs idées précisées en 1807 par le compte-rendu d'Edimbourg de BENJAMEN BELL.

Trois ans plus tard, en 1810, la Société de Besançon couronnait le travail d'HERNANDEZ, qui concluait à la dualité de la syphilis et de la blennorrhagie.

Cependant, la question ne fut définitivement réglée qu'en 1832, par RICORD, qui dans son « *Traité pratique des maladies vénériennes* » rapporta 46 expériences irréfutables.

Quel était le traitement d'une maladie dont l'entité était soit méconnue, soit discutée ? Pendant tout le moyen-âge et même avant, elle recevait le traitement standard par la thériaque ou l'oviétan (*Ecole de Salerne*) qui somme toute était une manière de chimiothérapie.

Pendant toute la Renaissance et jusqu'au XIX^e siècle, son traitement se confondit avec celui de la syphilis, mercure et gaïac, puisque l'on croyait qu'il n'y avait pas deux, mais une maladie.

Au cours du XIX^e siècle le traitement erra, et il ne fut codifié qu'à la fin du siècle (1852) par JANET, qui mit au point la méthode de lavages qui porte son nom.

La chimiothérapie de la blennorrhagie n'existait pas, ou n'existait que sous la forme de l'absorption de santal, d'opiat, de poivre cubèbe, copahu, etc...

La véritable chimiothérapie de cette maladie n'apparut qu'en 1912 par les tentatives de DUBOT, JANET et LÉVY-BING, qui traitèrent la blennorrhagie, avec

peu de bonheur d'ailleurs, par des injections d'arsénicaux.

La méthode fit un nouveau bond en 1925, par le traitement au moyen des dérivés de l'acridine (typaflovine, JAUSION, 1925) injectés par voie intra-veineuse. Cet auteur obtint l'assèchement du canal par ce seul moyen, mais il fallait au moins 25 à 30 injections. La question en était là, lorsque il y a 2 ans l'apparition de nouveaux corps bouleversèrent toutes ces thérapeutiques : nous voulons parler des dérivés organo-soufrés.

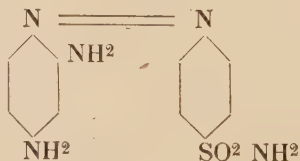
CHAPITRE I

LES DÉRIVÉS SOUFRÉS

Considérations Générales

En 1932, deux chimistes, KLARER et MIETZSCH mirent au point un nouveau produit chimique, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou prontosil, que DORNAGK expérimenta dans les streptococcies. Ce n'est que 3 ans plus tard, en 1935, que fut connu le résultat de ses travaux et l'action remarquable que paraissait avoir ce produit sur le streptocoque. DORNAGK utilisa également dans ses expérimentations un produit voisin du prontosil, le carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Ce corps, qui s'était révélé si actif dans la streptococcie expérimentale de la souris, et dans les injections streptococciques de l'homme, répond à la formule suivante.



MM. LEVADITI et VAISMAN précisèrent le mode d'action de ce dérivé : le microbe a deux moyens d'entrer en lutte avec l'organisme : la toxigénèse qui est le moyen d'offensive du microbe, et la capsulogénèse, qui est sa réaction défensive vis-à-vis des leucocytes du sang. Or ces auteurs démontrèrent que les dérivés soufrés détruisent la capsule du microbe et neutralisent la toxine. Ces deux actions se font grâce à une modification du dérivé soufré, qui peut-être se transforme en une protéine soufrée en se fixant dans certaines cellules. Mais on peut se rendre facilement compte de toute l'importance qu'a une bonne fonction leucogénétique dans ce cas, car une sidération de celle-ci entraînerait une inactivité à peu près totale de ces produits. Peut-être entre-t-il aussi dans leur action une modification du terrain (LUMIÈRE).

On se posa alors la question : quelle est la partie active de ces composés ?

M. NITTI, TRÉFOUEL et BOVET, par leurs expériences au laboratoire de E. FOURNEAU, y répondirent en démontrant l'action antistreptococcique du noyau para-amino-benzène sulfamide. En isolant ce noyau on obtint un corps blanc qui n'est pas un azoïque et qui répond à la formule suivante :



Donc la preuve était faite que la fonction azoïque n'était pas indispensable à l'action curative des sulfamido-chrysoïdines.

Cette découverte fut le point de départ de nouvelles expérimentations qui donnèrent lieu à de nouveaux progrès. Dès lors on avança à grands pas et l'on s'aperçut que la fonction sulfamide n'est pas la seule à jouir de propriété anti-microbienne.

Ni la fonction azoïque, ni la fonction sulfamide n'ont l'apanage de l'activité.

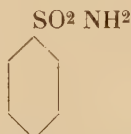
Des dérivés soufrés s'ajoutent chaque jour à l'arsenal thérapeutique et le champ paraît devoir s'ouvrir immense aux chimistes.

Essayons de faire le point, mais ceci sera sans doute ou trop vieux, ou faux demain. Dans ce domaine en pleine évolution, on ne peut que saisir un état momentané du présent.

Nous distinguerons 5 classes principales de ces corps,

1° *Les amino-phényl sulfamides.*

A. Le para-amino-benzène sulfamide (encore appelé sulfanilamide, sulfonamide, sulfamide, amino-sulfamide, 1162 F.). Ce corps est soluble à 0,8 %.



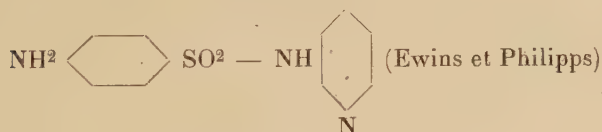
NH² fonction amine libre

Parmi les dérivés blancs du para-amino benzène sulfamide, citons :

B. Le benzyl para-amino benzène sulfamide (46 R. P.) qui a été obtenu en substituant une chaîne carbonée à la fonction amine libre, et le 40 R. P. de formule plus complexe. Il existe de nombreux produits, sur lesquels on a essayé de fixer différentes chaînes sur la fonction NH^2 libre (acide mallique par exemple).

2° Les dérivés pyridiniques.

Dans cette classe nous n'indiquerons que le plus représentatif, le 2 (para-amino-benzène sulfonamide) pyridine (693) d'introduction récente dans la thérapeutique, et dont voici la formule :

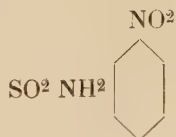


Ce corps a été employé dans les méningites et pneumonies.

3° Les nitro-phényl-sulfamides.

Ces corps sont moins intéressants, car beaucoup plus toxiques. Ils ont cependant l'intérêt expérimental d'un beaucoup plus grand pouvoir anti-microbien. En effet, l'activité thérapeutique de tous ces produits croît en raison directe de leur toxicité.

Citons simplement le 1.000 S paranitrophényl sulfamide soluble à 0,1 %.



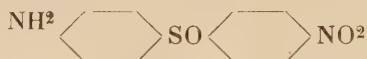
4° Les sulfones.

Le plus connu et le plus utilisé de ces corps en thérapeutique est le 1399 F. (Rodilone) ou di (p. acétyl-amino-phényl) sulfone. Soluble à moins de 0,01 %.



5° Les sulfoxydes et les disulfamides.

Le sulfoxyde le plus actif signalé par MM. LEVADITI et VAISMAN est le nitro-amino-diphényl-sulfoxyde (GIRARD, 62).



Les auteurs allemands emploient beaucoup un disulfamide, auquel nous nous bornerons (l'aminophényl-sulfamido) phényl-diméthyl-sulfamide, qui a deux radical sulfamides, dont la partie H² de l'un est remplacée par une chaîne diméthylée $\begin{matrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{matrix}$



Uliron

On voit donc, par le court exposé précédent, les grandes différences chimiques de tous ces dérivés. On est parti de produits colorants azoïques, comme le prontosil, pour arriver au 1162 F, corps blanc non-azoïque. Et de ce corps on est allé jusqu'à un dérivé comme le 1399 F. qui a de nouveau 2 noyaux benzéniques, mais n'est pas azoïque et n'a plus le groupe $\text{SO}^2 \text{NH}^2$.

Comme nous l'avons dit plus haut, ce tableau n'a même pas la prétention de faire le point, car en cette matière les progrès incessants de la technique empêchent tout essai de ce genre.

Ajoutons maintenant un mot sur l'absorption et l'élimination de ces dérivés. La question a été bien étudiée par MARSHALL, EMERSON et CUTTING pour le 1162 F. Aussitôt absorbé *per os* le 1162 passe dans le sang et on le retrouve également dans le liquide céphalo-rachidien.

Il est éliminé par les reins dans la proportion de 80 %, soit inchangé, soit parfois sous forme de para-amino-acétyl-benzène-sulfamide.

La majeure partie du produit est éliminée en 24 heures, quoique on le retrouve dans l'urine plusieurs jours encore après l'ingestion.

D'après LONG et BLISS, la concentration optima dans le sang doit être de 10 mg. de 1162 F. pour 100 c. c. de sang.

On peut à l'heure actuelle découvrir dans l'organisme des quantités infinitésimales de dérivés organo-soufrés par des méthodes très précises : ces mé-

thodes sont basées sur la dissociation des groupements NH^2 en présence de diméthyl- α -naphtylamine, d'éthyl- α -naphtylamine, ou d'amino-benzaldéhyde (MARSHALL, EMERSON, CUTTING, SHREUSS, KÜHMANN, WERNES). Par ces dosages, on a pu préciser certains points de la dispersion de ces produits dans l'organisme et ils ont rendu de grands services dans la détermination des posologies.

Ces produits ont une action remarquable sur le streptocoque, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque et même sur le colibacille, le staphylocoque et le virus de la maladie de Nicolas-Favre.

Quant à nous, nous nous limiterons à leur action sur le gonocoque, et ce sera l'objet de cette étude.

CHAPITRE II

LES DÉRIVÉS SOUFRÉS

Toxicité

De l'étude expérimentale des dérivés soufrés sur la souris, il résulterait que ces corps étaient peu toxiques et que les animaux supportaient très bien de fortes doses. On a atteint chez la souris la dose de 10 mg. par gramme de poids, chez le lapin 3 gr, par kilo, sans provoquer la mort de ces animaux.

Cependant, il existe une nombreuse littérature, relatant les accidents plus ou moins graves dûs à ces dérivés soufrés. Dans la masse des cas cités, comment s'y reconnaître, car à côté d'observations réelles, combien de faits mal interprétés, comme la mort de 61 personnes à l'hôpital de TULSA (U. S. A.) dues à un elixir contenant du diéthylène-glycol et de la sulfanilamide. L'enquête révéla que la mort était due au seul diéthylène-glycol (70 % dans l'elixir) et non à la sulfanilamide. Les expériences faites à la suite de ces morts sont rapportées par le journal de l'ASSOCIATION MÉDICALE AMÉRICAINE du 6 nov. 1937.

Cependant, l'affaire ébruitée par la grande presse continua à jeter un grand discrédit sur les dérivés soufrés.

On peut classer les accidents ou incidents observés en 4 catégories :

1° ACCIDENTS BÉNINS. — Ce sont plutôt des incidents : céphalée, nausées, asthénie, anorexie, vertiges. Ces incidents disparaissent généralement par la diminution de doses et nous verrons plus loin ce qu'il convient d'en penser.

2° ACCIDENTS DE GRAVITÉ MOYENNE. — Ce sont la cyanose avec méthémoglobémie ou sulfhémoglobémie, les lésions cutanées, les troubles des extrémités avec engourdissement, la diarrhée, la fièvre, l'acidose.

Il existe de nombreuses observations où le malade présentait au bout de quelques jours de traitement de la cyanose des lèvres.

Dans certains cas au contraire on constata de la cyanose généralisée (DAVIDOWICZ).

Un examen de sang permet alors de constater de la méthémoglobémie accompagnée souvent de leucopénie, d'anémie avec anisocytose et anisochromie. Il est permis de penser que ces phénomènes étaient dûs à une décomposition dans le sang de l'aniline ou de ses dérivés, ce qui donne à supposer que l'union du noyau benzénique et du groupe sulfamide n'est pas très solide.

Mais dans la majorité des cas la cyanose est due à la sulfhémoglobinémie. Dans la plupart de ces cas, les malades avaient absorbé des sulfates en même temps que la sulfanilamide ($\text{SO}_4 \text{ Na}^2 - \text{SO}_4 \text{ Mg}$). Cependant la stase intestinale peut provoquer la réduction d'un composé sulfuré et donner ainsi une « *cyanose entérogène* ». De même l'absorption des œufs. Ces accidents doivent être traités par l'inhalation d'oxygène au masque de Haldane, injections de sérum glucosé, citrate de K., etc..

Dans le cas de méthémoglobinémie, la cyanose disparaît vite. Elle dure des semaines dans la sulfhémoglobinémie et on peut encore la mettre en évidence par le spectroscope au bout de 2 ou 3 mois.

On a également prétendu que les sulfamides favorisaient l'acidose. SOUTHNORTH rapporte de nombreux cas de malades traités par les dérivés soufrés et ayant présenté une baisse importante de la réserve alcaline. Ces accidents sont prévenus par l'administration quotidienne de bicarbonate de soude (8 à 10 grammes par jour).

3° LES ACCIDENTS GRAVES. — Ils sont surtout constitués par les troubles de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse. Ils sont accompagnés de fièvre, tachycardie, collapsus, ictère.

HARVEY et JANAWAY ont signalé des anémies importantes, semblables à celles produites par la phénylhydrazine. Il est possible que certains sujets fabriquent de la phényl-hydrazine à partir des sulfamides.

et que celle-ci soit responsable des anémies observées. Le traitement est celui des anémies médicamenteuses ou toxiques (benzol, etc.).

Il faudra donc surveiller chez les malades, à qui l'on donne des sulfamides, la formule sanguine : on sera mis en éveil par les stigmates de destruction hématique, la bile et l'urobiline dans les fèces et les urines.

Les cas d'agranulocytose sont plus discutables (YONUG, G. H. JENNIGS, SOUTHWELL, SANDS). Cependant certains cas paraissent nets. Ils ont d'ailleurs presque tous guéri par des injections de nucléotides de pentoses. Il faut signaler que ces accidents ont été observés chez des malades en mauvais état général et ayant reçu de très fortes doses.

Il est rapporté dans la « PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE DE MAI 1939 » un cas de mort signalée par le Professeur RATHERY et comme étant due aux sulfamides : une jeune femme atteinte de sinusite, reçoit 2 injections intraveineuses de 40 R. P. Au cours d'une troisième injection, la malade est prise de douleurs lombaires et abdominales, suivies d'hématuries puis d'anuries, ballonnement du ventre, constipation, taches purpuriques, et *« avant que l'on ait pu parler d'urémie, en trois jours, la malade succomba »*.

A l'autopsie, on trouva dans les deux trompes de véritables infarctus hémorragiques et dans les autres viscères un véritable purpura généralisé. Ces accidents ressemblent exactement à la crise nitritoïde

abdominale dans l'injection d'arsénobenzol : en effet, le poison agit d'une manière élective sur le plexus solaire et frappe d'inhibition les organes sous sa dépendance.

Les sulfamides, dans ce cas là, ont l'air d'avoir la même action que les arsenobenzols.

Il est à remarquer cependant que les accidents de ce genre sont rares, mais prouvent le danger des produits soufrés dans certains cas.

5° ACCIDENTS NERVEUX ET CUTANÉS. — Les accidents nerveux ont surtout consisté en torpeurs, vertiges, céphalées, troubles de l'orientation, troubles sensoriels, confusion mentale.

J'ai personnellement observé le cas d'une femme ayant une blennorragie, traitée par un pharmacien par des sulfamides à haute dose, qui eut pendant 24 heures une baisse de la température, avec confusion mentale et délire onirique. Les doses de sulfamides ingérées étaient très élevées.

SCHACHTER, de Bucarest, signale de nombreuses POLYNEVRITES SULFAMIDIQUES, semblables aux autres polynévrites médicamenteuses, polynévrites presque purement motrices.

Les ACCIDENTS CUTANÉS se présentent sous la forme de prurit, éruptions vésiculaires morbilliformes. etc. L'exposition au soleil semble jouer un grand rôle dans la production de ces accidents, influence qui rappelle le coup de soleil acridinique.

Tels sont brièvement rapportés les accidents dûs

aux sulfamides. Disons tout de suite que beaucoup étaient la conséquence d'une posologie erronée et du mauvais état général des malades traités.

Nous verrons plus loin la prophylaxie qui permet d'éviter l'apparition de ces accidents.

A l'heure actuelle, les cas d'accidents graves se font de plus en plus rares dans la littérature et il est à supposer qu'ils disparaîtront complètement ou presque dans un avenir prochain.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Ce serait un travail énorme que d'expérimenter tous les dérivés organo-soufrés existant à l'heure actuelle. Forcés de nous limiter par cette multiplicité, nous avons choisi ceux que nous pensons les plus représentatifs de catégorie. En conséquence, dans l'étude qui va suivre, nous trouverons successivement le 1162 F (sulfazone), le 1399 F (Rodilone), le 693 (Dagenan) et encore le 1162 F (Lysococcine), mais cette fois administré en injection intramusculaire.

La comparaison entre la voie buccale et la voie parentérale, les avantages et inconvénients de chaque méthode seront la conclusion de cette étude.

1162 F

Le 1162 F a été administré seul à un certain nombre de malades, et à un autre lot en association avec le 693. Le 1162 F se présentait sous la forme de pilules dosées à 0,25 et contenant une certaine quantité de carbonate de potassium. La plupart des ma-

lades absorbaient en même temps du bicarbonate de soude à la dose de 8 à 10 gr. par jour. De plus, il suivait le régime classique des blennorragiques, régime que l'on étendait à l'interdiction des sulfates et des œufs. La constipation était alors combattue par l'huile de parafine.

Le traitement de la blennorragie par les sulfamides étant surtout ambulatoire, nous n'avons pu maintenir les malades traités à la chambre, mais il semble qu'il y aurait un grand intérêt à le faire dans tous les cas où les conditions sociales le permettraient.

En effet, la tolérance aux dérivés souffrés croît énormément lorsque le malade peut garder le lit : ce fait est mis en lumière par la comparaison des malades qui, du fait de leur affection, sont contraints au repos (méningite, pneumonie), avec nos malades blennorragiques qui suivent un traitement ambulatoire.

Mais la question est d'ordre social et ne pourra être résolue de façon satisfaisante que le jour où l'on considérera une blennorragie comme étant une maladie devant nécessiter une interruption de travail.

OBSERVATION N° I. — L... Jacques, 33 ans.

Le 3 juin. — Ecoulement depuis le 31 mai.

	1 v. trouble,
	2 v. clairs.
	Nombreux polys.
Examen de goutte	Gonos + + + + +
	+ + +

Traitement : 1162-F., 3 gr.

Le 7 juin. — Ecoulement abondant non diminué. *Céphalée.*
Gastralgies. Asthénie.

	1 v. trouble,
	2 v. clairs.
1162-F., 2 gr.	

Le 13 juin.

	1 v. trouble,
	2 v. louches.
1162-F., 2 gr.	

Le 17 juin.

	1 v. louche.
	2 v. louches.

Cesser sulfamides.

Lavages. $MnO^{\bullet}K$.

OBSERVATION N° II. — D... Raymond, 24 ans, fondateur. B₁.

Le 21 février. — Ecoulement jaunâtre.

	Nombreux polys.
	Gonos. + + + + +
	+ + +
Urines	1 v. louche + filaments muco-purulents,
	2 v. clairs.

Traitement : 1162-F., 3 gr.

Le 26 février. — Goutte jaunâtre. Céphalée.

	1 v. louche + filaments
	2 v. clairs.

	Nombreux polys.,
Examen de goutte	Gonos. + + + + +
	+ + +

Traitement : 1162-F., 2 gr.

Le 1^{er} mars. — Goutte très diminuée. Pas d'incident.

	1 v. clair + filaments légers,
	2 v. clairs.

Traitement : 1162-F., 2 gr., puis les jours suivants, 1 gr.

Le 14 mars. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

OBSERVATION N° III. — O... René, 18 ans, linotypiste. B₁.
Blennorrhagie très aiguë datant de 2 jours. Balanite.

Le 16 mars. — Goutte. Gonos. + + + + +
+ + + + +

Urine | 1 v. louche,
| 2 v. clairs.

Traitement : Bains de verge à l'alcool + 1162-F., 3 gr.

Le 28 mars. — Ecoulement fortement diminué.

| 1 v. louche,
| 2 v. clairs.

1162-F., 1 gr. 50 par jour.

Le 2 avril. — Pas de goutte.

| 1 v. clair,
| 2 v. clairs.

Epreuve de bière.

Le 5 avril. — Léger suintement séreux.

| 1 v. clair,
| 2 v. clairs.

Santal.

OBSERVATION IV. — G... Roland, 19 ans. B₁.

Le 16 juillet. — Ecoulement jaunâtre.

Examen de goutte | Nombreux polys.
| Gonos + + + + + intra et extra-cel-
| + + + + + lulaires.

Urines | 1 v. trouble,
| 2 v. clairs.

Traitement : 3 gr., 1162-F. + lavages MnO⁴K.

Le 23 juillet. — Aucun incident. Pas de goutte.

| 1 v. clair,
| 2 v. clairs.

OBSERVATION N° V. — Z... Rabah, 21 ans, laveur.

B₁ en 1936. Lavages au MnO⁴K. Pas de complications.

B₂ en 1939 (janvier) + syphilis. Traitement : 1162-F. Pas d'incidents. Arrêt de l'écoulement. Reprise de l'écoulement il y a 8 jours en dehors de tout rapport sexuel.

Le 20 mars.

Urine	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Examen de goutte	Nombreux polys.
	Gonos + + + + intra et extra cellulaires.
	+ + +

Traitement : 1162-F., 3 gr. par jour + lavages à MnO⁴K.

Le 25 mars. — Pas de goutte, Grande Asthénie.

	1 v. louche,
	2 v. clairs.

Traitement : 1162-F., 2 gr. par jour + lavages MnO⁴K.

Le 29 mars. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2. v. clairs.

Epreuve de bière.

A la suite de la réactivation, l'écoulement a repris. Comme les sulfamides étaient mal supportés chez ce spécifique qui venait d'avoir une série d'arsenicaux, traitement par lavages MnO⁴K.

1162

OBSERVATION N° VI. — B... Maurice, 18 ans. Blennorrhagie aiguë datant de 3 jours. B₁.

Le 2 janvier. — Ecoulement jaune-verdâtre.

Gonos	+ + + + +
	+ + + + +

Urinès	1 v. trouble,
	2 v. légèrement louches.

Le 7 janvier. — Pas d'incidents. Ecoulement assez abondant. A pris 3 grammes de 1162 par jour pendant 5 jours.

Urine	1 v. louche,
	2 v. clairs.

Le 10 janvier. — Toujours 3 gr. de 1162 par jour. Ecoulement très diminué.

Le 14 janvier. — Goutte jaune.

	1 v. légèrement louche,
	2 v. clairs.

On réduit la dose à 2 gr. 50 de 1162 par jour.

Le 17 janvier. — Goutte blanc-jaunâtre.
2 gr. de 1162 + lavage à MnO_4K .

	1 v. louche,
	2 v. louches.

Le 25 janvier. — Goutte muqueuse.

	1 v. presque clair,
	2 v. clairs.

Le 6 février. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

OBSERVATION N° VII. — S., Paul, 23 ans étudiant. B₁ datant de 5 semaines. Traitée par des injections d'Armanite, puis du Gognagone. Pas d'amélioration.

Le 28 avril 1939. — Ecoulement jaunâtre abondant, strié de sang. Bleñnorragie cordée très douloureuse.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + + + + + + +

Urines		1 v. trouble,
		2 v. louches.

Traitement : 693, 2 gr. + 1162-F., 1 gr.

Le 1^{er} mai. — Céphalée. Asthénie. Nausées. Ecoulement très diminué.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Examen de goutte : Polys + gonos + + +

Traitement : 693, 2 gr. + 1162-F., 1 gr. + extrait hépatique + CO_3HNa .

Le 3 mai. — Céphalée. Pas de goutte.

	1 v. clair + quelques filaments,
	2 v. clairs.

Diminue la dose pendant 2 jours. Aucun incident.

Le 5 mai. — Pas de goutte.

	1 v. clair + quelques rares filaments,
	2 v. clairs.

Santal.

OBSERVATION N° VII bis. — M... Jean, 34 ans.

Le 1^{er} mai. — Vient pour B₃. Ecoulement jaunâtre datant de 8 jours.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + + + + +
Urine		1 v. clair + filaments, 2 v. clairs.

Traitement : 693, 3 gr. + lavage MnO⁴K.

Le 3^e mai. — Grande asthénie. Céphalée. Pas de goutte. *Phosphaturie.*

	1 v. clair + quelques filaments,
	2 v. clairs.

La dose est baissée à 2 gr. par jour + extrait hépatique + CO³HNa. Pas de lavages.

Le 5 mai. — Pas de goutte ; pas d'incidents.

	1 v. clair + un filament léger,
	2 v. clairs.

Santal.

Malade non revu.

OBSERVATION N° VIII. — D... Ernest, 30 ans, architecte.

B₁ il y a 13 ans.

B₂ il y a 11 ans. Pas de complication.

Le 15 avril. — Vient pour une blennorragie aiguë.

Mictions		j. 4-5.
		n. 0.

Urine		1 v. louche + filaments, 2 v. clairs.
-------	--	--

Examen de goutte : Polys + gonos + + +

Traitement : 693, 2 gr. + 1 gr. de 1162-F. et injection uréthrale de vitellinate d'argent à 20 %.

Le 18 avril. — Pas de goutte. Nausées. Anorexie.

	1 v. louche + filaments,
	2 v. clairs.

Traitement : 693, 1 gr. 50 + 1162-F., 0,50.

Le 20 avril. — Asthénie. Légère goutte. Polys, pas de germes.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Traitement : Continue 2 jours sulfamide, puis lavages MnO_4K .

Le 5 mai. — Depuis 10 jours aucun traitement. La veille épreuve de bière.

	1 v. clair + quelques rares filaments,
	2 v. clairs.

Santal.

OBSERVATION N° IX. — A... Christophe, 33 ans. Vient consulter pour une goutte uréthrale. A eu 2 blennorrhagies en 1929 et 1936. Pas de complications.

Le 23 mars 1939.

Mictions	j. 4-5,
	n. 0.

Urine	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Prend : 2 grammes de 693 + 1 gr. de 1162-F.

Le 31 mars. — Le malade se plaint de nausées, céphalée. La goutte a disparu.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

On diminue la dose : 693, 1 gr. 50 + 1162-F., 0 gr. 50 et on associe des lavages au permanganate.

Le 11 avril. — Les sulfamides ont été cessé le 3 avril. Depuis lavage à l'oxycyanure. Pas de goutte.

	1 v. clair.
	2 v. clairs.

L'épreuve de bière a ramené quelques filaments dans le premier verre, qui ont disparu par la prise d'un peu de Santal.

OBSERVATION N° X. — B... Angelo, 22 ans, chômeur.

Le 27 mars. — Blennorrhagie aiguë datant de 2 jours. A eu une douzaine de blennorrhagies. De plus il a contracté la syphilis il y a 2 ans. Traité par les arsenicaux.

Miction | j. 5-6,
 | n. 0.

Examen de goutte. | Nombreux polys.
 | Gonos + + + + + intra et extra-cellu-
 | + + + + + laires.
 | 1 v. trouble,
 | 2 v. clairs.

Traitement : 2 gr. de 693 + 1 gr. de 1162-F.

Le 30 mars. — Diminution très nette de l'écoulement. Nausées. Céphalée. Asthénie.

| 1 v. très légèrement louche + filaments,
| 2 v. clairs.

Goutte grisâtre. Polys + Gono ++. Pas de gonos intra-cellulaires.

Le 3 avril. — Plus de goutte.

| 1 v. clair + très légers filaments.
| 2 v. clairs.

Cesse les sulfamides. Au bout de 3 jours, épreuve de bière.

Le malade n'a été revu que *le 17 avril*.

Pas de goutte.

| 1 v. clair + légers filaments,
| 2 v. clairs.

Santal. Le malade n'a pas été revu.

OBSERVATION N° XI. — L... Joaquin, 26 ans, manœuvre.

Le 15 mars 1939. — Vient pour blennorrhagie aiguë. B₁.

Mictions | j. 10 fois.
 | n. 4-5 fois.

Urine | 1 v. + filaments.
 | 2 v. + filaments.

Toucher rectal : Prostatite.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gono + + + + intra et extra-cellulaires.
		+ + + +

Traitement : 693, 2 gr. 1162-F., 1 gr.

Le 20 mars. — Nausées. Pas de goutte.

Mictions		j. 4-5,
		n. 2.

Urine		1 v. clair + très légers filaments,
		2 v. clairs.

On diminue la dose de sulfamide que l'on cesse 2 jours plus tard. On associe lavages au permanganate.

Le 4 avril. — Pas de goutte.

Urine		1 v. clair + très légers filaments,
		2 v. clairs.

Santal

OBSERVATION N° XII. — M... Henri, 30 ans.

Le 23 mars 1939. — Vient pour blennorrhagie aiguë. B₁ en 1932. Complication : cystite.

L'écoulement dure depuis 10 jours. Lavage à l'Argyrol.

Mictions		j. 4-5.
		n. 0.

Examen de goutte		Nombreux polynucléaires.
		Gono + + + + intra et extra-cellulaires
		+ + + +

Urine		1 v. louche + filaments.
		2 v. clairs.

Traitement : 693, 2 gr. 1162-F., 1 gr.

Le 28 mars. — Pas de goutte

	1 v. clair + filaments.
	2 v. clairs.

Céphalée. Nausées. Asthénie. Gastralgie.

Traitement : 693, 1 gr.

Le 3 avril. — Pas de goutte. Les incidents ont disparu.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

Epreuve de bière.

Le 6 avril. — Pas de goutte.

1 v. clair,	
2 v. clairs.	

OBSERVATION N° XIII. — D... René, 26 ans, fumiste. Blennorrhagie en 1936. Uréthrite à germes banaux au début de 1939.

Le 22 avril 1939. — Vient pour écoulement blanc-jau-nâtre.

Mictions	j. 4-5,
	n. 0.

Examen de goutte.	Nombreux polys.
	Gonos + + + + + intra et extra-
	+ + + + + cellulaires.

Urine	1 v. trouble,
	2 v. louche.

Traitement : 693, 2 gr. + 1162-F., 1 gr.

Le 25 avril. — Ecoulement très diminué.

Examen de goutte : Polynucléaires. Pas de gonos.

Urine	1 v. cl. + filaments,
	2 v. cl.

Le malade se plaint de céphalée. Rachialgie. Asthénie.

Les doses sont diminuées à : 693, 1 gr. 50 + 1162-F., 0,50.

OBSERVATION N° XIV. — M... Roger, 19 ans, manœuvre. A eu une blennorrhagie en 1937. Pas de complications.

Le 26 novembre. — Vient pour une blennorrhagie datant de 24 heures.

Examen de goutte	Mucus. Polys. Cellules épithéliales.
	Gonos + + + + +
	+ + + + +

Mictions	j. 4-5,
	n. 0.

Urine	1 v. louche,
	2 v. clairs.

Examen de sang

N. G.	H. 4.870.000
	L. 8.700

	Polys, 82 %, dont 16 % d'Eosino-
	nophiles.
Traitement : 693, 2 gr.	Lymphocytes, 11 %.
	Monocytes, 2' %.
	Formes transitoires, 5 %.

Le 29 novembre. — Amélioration très nette. Pas de goutte.

Urine	1 v. louche + filaments légers.
	2 v. clairs.

Examen de sang N. G.	H. 5.200.000,
	L. 6.000.

Temps de saignement, 3'

Temps de coag., 3'5"

	Polys, 53 %, dont 12 % d'Eosino.
Traitement : 693, 2 gr.	Lymph., 36 %.
	Monos, 2 %.
	Formes transitoires, 5 %.

Le 3 décembre. — Pas de goutte.

Urine	1 v. clair + légers filaments.
	2 v. clairs.

693, 1 gr.

Le 21 décembre. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

Le 693 a été cessé le 12. Epreuve de bière. Pas d'incidents.

Le 7 janvier. — Pas de goutte.

	1 v. clair.
	2 v. clairs.

693

Le 693 est un 2(para-amido-benzène sulfonamido) pyridine : il se présente dans le commerce sous forme de pilules dosées à 0,50 (Dagenan). La dose d'attaque journalière employée était de 3 gr. par jour. Employé concurremment au 1162-F., on réduisait la

dose à 2 gr. et le 1162-F. à 1 gr. Nous verrons plus loin l'avantage que l'on peut retirer de cette association.

Disons tout de suite que le dosage à 0,50 nous paraît peu souhaitable, parce que moins maniable.

OBSERVATION N° XIV *bis*. — G... Henri, 33 ans, employé. Vient pour un écoulement urétral. Jamais de blennorragie. L'écoulement date de 3 semaines.

693, 1 gr.

Le 17 avril.

Mictions	j. 3-4, n. 0.
Urine	1 v. clair + filaments, 2 v. clairs.

Examen de goutte. — Nombreux polys.

Gonos intra et extra-cellulaires.

Gonos + + + + +
+ + + + +

Traitement : 693, 2 gr. + 1162-F., 1 gr.

Le 20 avril. — Examen de goutte. Pas de gonos. Quelques polys.

1 v. clair + filaments.
2 v. clairs.

Le malade se plaint de céphalée, nausées, asthénie. On réduit la dose : 693, 1 gr. 50. 1162-F., 0,50.

Les sulfamides sont cessés le 22 avril. Depuis, lavages à MnO^4K puis à l'oxycyanure de mercure, quelques filaments persistants.

Le 2 mai 1939. — Pas de goutte.

1 v. clair.
2 v. clairs.

Epreuve de bière.

OBSERVATION N° XV. — T... Max, 19 ans, imprimeur.

A eu une blennorrhagie il y a un an. Traitée par des pom-
mades (?). Goutte uréthrale depuis et brûlures à la miction.

Le 21 avril.

Mictions | j. 3-4,
 | n. 0.

Examen de goutte | Nombreux polynucléaires,
 | Gonos +++++ intra et extra cellu-
 | +++++ laires.
 | 1 v. clair + filaments,
 | 2 v. clairs.

Traitement : 693, 3 gr.

Le 24 avril. — Pas de goutte.

 | 1 v. clair + très légers filaments,
 | 2 v. clairs.

OBSERVATION N° XVI. — J... Charles, 24 ans.

Le 20 novembre. — Vient pour une blennorrhagie datant de
12 heures. Ecoulement blanc-jaunâtre abondant.

Examen de goutte | Nombreux polys.
 | Gonos +++++ intra et extra-cel-
 | +++++ lulaires.

Urine | 1 v. louche |
 | 2 v. clairs. | 693, 3 gr. par jour.

Le 23 novembre. — Pas de goutte.

 Urine | 1 v. clair + filaments.
Urine très foncée | 2 v. clairs.

Le 26 novembre. — Le malade se plaint de céphalée. Nau-
sées.

Pas de goutte | 1 v. clair,
 | 2 v. clairs.

OBSERVATION N° XVII. — R... Paul, 18 ans, préparateur en
pharmacie, vient pour une blennorrhagie aiguë ayant débuté
il y a 2 jours. Ecoulement jaune assez abondant.

	Nombreux polys.
	Gonos + + + + intra et extra-cellulaires
	+ +

Mictions	j. 7-8,
	n. 0.

urine	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

Traitement : 693, 2 gr. par jour.

Le 12 novembre. — Pas de goutte. Céphalée.

	1 v. clair + quelques filaments,
	2 v. clairs.

On continue le 693, 2 gr. par jour.

Le 18 novembre. — 693 cessé depuis 2 jours. Pas de goutte.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Lavages Airol + MnO⁴K.

Le 6 décembre. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

1399 F

Le 1399 F (Rodilone) est un dérivé sulfoné. C'est le di (para-acétyl amino-phényl) sulfone, il est dosé en comprimés à 0,30, ce qui rend son administration plus commode.

OBSERVATION N° XVIII. — D., André, 25 ans.

Vient pour une blennorrhagie datant de 1 mois, traitée par les vaccins Demonchy.

Le 25 janvier. — Ecoulement jaune abondant.

Urine	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + +
		+ + + + +

1399-F., 2 gr. par jour.

Le 29 janvier. — Pas de goutte. Aucun incident.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

Le 2 février. — Pas de goutte.

	1 v. clair.
	2 v. clairs.

Epreuve de bière négative.

OBSERVATION N° XIX. — M... Eugène, 44 ans.

Le 15 février. — B₁ datant de 5 jours. Ecoulement jaunâtre abondant.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + +
		+ + + + +

Mictions j. 7-8,
n. 3.

Urine		1 v. trouble,
		2 v. clairs.

1399-F., 3 gr. par jour.

Le 24 février. — Goutte jaune assez abondante.

	Nombreux polys.
	Gonos + + + + +
	+ +

	1 v. louche,
	2 v. clairs.

On donne alors de 1162-F., 2 gr. 50 pendant 2 jours puis 1 gr. auquel on adjoint des lavages au MnO⁴K.

Le 7 mars. — Pas de goutte. Légère gastralgie.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

OBSERVATION N° XX. — R... Jean, 20 ans.

Le 7 février. — B₁ datant de 6 jours. Ecoulement jaune-verdâtre abondant.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + + intra-cellulaires.
		+ + + +

Urine		1 v. trouble,
		2 v. clairs.

Orchite bilatérale. Lymphangite du fourreau.

1399-F., 3 gr. par jour + CO³HNa.

Le 10 février. — Ecoulement aussi abondant. Moins de brûlures.

	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

1399-F., 3 gr. par jour.

Le 12 février. — Cyanose des lèvres. Pas d'amélioration.

	1 v. trouble,
	2 v. louche.

Le 13 février. — Les doses ont été diminuées à 2 gr. Pas d'amélioration.

	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + +
		+ + + +

Les dérivés soufré sont cessés.

Lavages MnO⁴K.

OBSERVATION N° XXI. — R... Jean, 18 ans.

Le 31 janvier. — Vient pour une blennorragie durant depuis un mois. Ecoulement jaunâtre.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + + intra et extra cel-
		+ + + + + lulaires.

Mictions:		j. 4-5,
		n. 3-4.

Urine		1 v. trouble + filaments.
		2 v. clairs.

1399-F., 4 gr. par jour.

Le 2 février. — Pas de goutte.

Mictions		j. 3-4.
		n. 2.

Urine		1 v. clair + filaments,
		2 v. clairs.

1399-F., 3 gr.

Le 4 février. — Pas de goutte. Pas d'incidents.

		1 v. clair.
		2 v. clairs.

OBSERVATION N° XXII. — C... Roger, 20 ans. B₁ depuis 24 heures.

Le 3 février. — Ecoulement jaunâtre.

Goutte		Nombreux polys.
		Gonos + + + + +
		+ + + + +

Urines		1 v. louche,
		2 v. clairs.

1399-F., 4 gr. par jour.

Le 5 février. — Amélioration nette. Goutte séreuse amicrobienne.

		1 v. clair,
		2 v. clairs.

Légère cyanose des lèvres.

1399-F., 1 gr. par jour.

Le 8 février. — L'écoulement a repris abondant. Légère cyanose des lèvres.

		Gonos + + + + +
		+ +
		Nombreux polys.

Urine		1 v. trouble,
		2 v. clairs.

1399-F., 2 gr. par jour.

caux, le para- amino benzoate de butyle normal et le para-amino benzoate d'éthyle (1).

La technique était la suivante : on injectait d'abord 1 cc., on attendait une minute que l'anesthésique ait produit son action, puis on injectait le reste. Ainsi, l'injection était indolore. Lorsque la dose était de 10 cc. cubes, on la divisait en 2. Les doses d'attaque étaient de 10 cc., soit 2,50 de 1162 F. Pour le détail des doses, il sera traité au chapitre V.

OBSERVATION N° XXIII. — D... Lucien, 44 ans. Première blennorrhagie en 1917. Depuis, nombreuses blennorrhagies. Orchite il y a 3 ans. Depuis 2 jours, écoulement jaunâtre.

Le 20 avril. — Examen de goutte		Nombreux polys.,
		Gonos. + + + + +
		+ + + +
		1 v. trouble,
		2 v. clairs.

10 c.c. de 1162-F. intramusculaire.

Le 21 avril. — Ecoulement arrêté. Quelques nausées.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

3 c.c. de 1162-F. intramusculaire.

Le 22 avril. — Pas de goutte.

	1 v. clair + quelques filaments,
	2 v. clairs.

5 c.c. de 1162-F.

Malade non revu.

OBSERVATION N° XXIV. — H... Ahamine, 21 ans, étudiant.

Le 11 avril. — Vient pour une blennorrhagie ayant débuté le 8 avril.

(1) Lysococcine injectable.

Urine | 1 v. louche + filaments,
| 2 v. clairs.

Mictions | j. 4-5,
| n. 0.

Examen de goutte | Nombreux polys.,
| Gonos. + + + + +
| + + +

10 c.c. de 1162-F. intramusculaire.

Le 12 avril. — Ecoulement diminué. Pas d'incidents.

| Polys.
| Gonos. + + +

| 1 v. clair + filaments légers,
| 2 v. clairs.

Mictions | j. 7-8,
| n. 0.

10 c.c. de 1162-F. intramusculaire + 3 c.c. intra-urétral
de vitellinate d'argent à 20 %.

Le 13 avril. — Légère asthénie. Urobiline.

| 1 v. clair + filaments,
| 2 v. clairs.

Examen de goutte | Gonos + +

1162-F. intram. 5 c.c. + injection urétrale de vitellinate
d'argent à 20 %.

Le 14 avril : 6 c.c. 1162-F. intramusculaire.

Le 15 avril. — Légère goutte. Pas de gonos. Quelques polys.

| 1 v. clair + filaments
| 2 v. clairs.

10 c.c. 1162-F.

OBSERVATION N° XXV (suite). — H... Ahamine, 21 ans.

Le 29 avril. — A pris du 1162-F. par la bouche pendant 2
jours. Céphalée. Légère goutte séreuse.

Urines | 1 v. clair + quelques filaments,
| 2 v. clairs.

Santal.

• *Le 2 mai.* — Pas de goutte.

	1 v. clair + un filament très léger,
	2 v. clairs.

Epreuve de bière.

Malade non revu.

OBSERVATION N° XXVI. — M... Peter, 19 ans.

Le 13 avril. — B₁ datant de 12 jours.

Urine	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

A reçu 16 grammes de 693. Céphalée. Asthénie. Aucune amélioration.

Examen de goutte	Nombreux polys.,
	Gonos + + + + +
	+ + + + +

10 c.c. de 1162-F. intramusculaire.

Le 14 avril. — Ecoulement non diminué. Aucun incident.

	Gonos + + + +
	+ + + +

10 c.c. 1162-F. intramusculaire.

Le 15 avril. — Ecoulement non diminué. Pas d'incidents.

	Gonos + + + +
	+ + +

urine	1 v. trouble,
	2 v. clairs.

Malade sulfamido-résistant. Traitement classique.

OBSERVATION N° XXVII. — C... Max, 27 ans, étudiant. En 1937, uréthrite à germes banaux. Depuis, filaments.

Le 30 mars. — Depuis 24 heures, blennorragie aiguë.

Mictions	j. 3, brûlures
	n. 0.

Urine	1 v. trouble
	2 v. louches.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos +++++ intra et extra cellulaires.

10 c.c. 1162-F. intramusculaire.

Le 31 mars. — Ecoulement très diminué.

v. .		1 v. clair + légers filaments,
		2 v. clairs.

Phosphaturie

10 c.c. 1162-F. intramusculaire.

Le 1^{er} avril. — La veille, légère température 37°7. Localement, meat collé.

	1 v. clair + filaments légers
	2 v. clairs.

1162-F., 7 c.c.

Le 11 avril. — Le malade boit de la bière depuis 5 jours. Légère goutte séreuse. (Quelques polys + germes banaux.)

	1 v. clair + quelques filaments
	2 v. clairs.

Le malade signale qu'à la suite de son uréthrite de 1937, il avait gardé des filaments dans le premier verre.

Traitement oxycyanure. Malade non revu.

OBSERVATION XXVIII. — J... Georges, 20 ans, repousseur.

Le 12 avril. — Vient pour B₁ ayant débuté le 11 avril.

Urine 1 v. trouble,
2 v. clairs.

Mictions		j. 4-5,
		n. 0.

Examen de goutte		Nombreux polys.
		Gonos +++++ intra et extra-cellulaires.

10 c.c. de 1162-F. intramusculaire.

Le 13 avril. — Ecoulement très diminué. Pas d'incidents.

	1 v. clair + filaments,
	2 v. clairs.

Examen de goutte		Nombreux polynucléaires.
		Gonos + + +

1162-F., 10 c.c. injections intramusculaires.

Le 14 avril. — 10 c.c. de 1162-F.

Le 15 avril. — Pas de goutte.

	1 v. clair,
	2 v. clairs.

Le 17 avril. — Le malade ayant bu de la bière, l'écoulement a repris.

	1 v. trouble
	2 v. clairs.

Examen de goutte		Nombreux polynucléaires,
		Gonos + + + + + + + + + +

10 c.c. 1162-F. intramusculaire.

Le 18 avril. — 1162-F., 10 c.c. intram.

Le 19 avril. — 1162-F., 5 c.c. intram.

Le 20 avril. — Pas de goutte.

Le malade a bu du vin la veille.

	1 v. clair + très légers filaments,
	2 v. clairs.

2 jours sans traitement, puis Santal.

CHAPITRE IV

LES DERIVES SOUFRÉS

Administration " per os "

Examinons d'abord les résultats obtenus par les dérivés soufrés administrés par la bouche, réservant ceux introduits dans l'organisme par voie parentérale pour la suite.

Deux choses frappent au premier abord : la fréquence des incidents, et le raccourcissement indiscutable du temps de traitement moyen par rapport aux temps de traitement des méthodes classiques.

Disons tout de suite que sur le grand nombre de malades traités, dont nous avons publié les observations qui nous ont parues les plus représentatives, aucun des accidents graves signalés au chapitre de la toxicité. Les plus sérieux de ces incidents sont la cyanose de l'observation n° 22 et la baisse des granulocytes de l'observation n° 14.

La CEPHALÉE n'est pas constante. Un certain nombre de malades ne l'éprouvent pas. Elle survient le premier ou le second jour du traitement. Elle est surtout vespérale et en général disparaît dans les

jours qui suivent, sans qu'il soit nécessaire de baisser la dose. Dans l'ignorance où nous sommes à l'heure actuelle des incompatibilités des dérivés souffrés, il faudra s'abstenir autant que possible de donner des antialgiques *larga manu*. Le plus sage est de baisser la dose, mesure qui suffira dans presque la totalité des cas. Cette céphalée est probablement due à une congestion des vaisseaux cérébraux et il est permis de supposer qu'elle pourrait être guérie par l'adrénaline. Cependant, c'est un symptôme dont il faut tenir compte, car il prouve que la tolérance du malade vis-à-vis du médicament n'est pas absolument parfaite.

Le symptôme le plus constant dont se plaignent les malades, est l'ASTHENIE.

Presque tous les malades traités par nous l'ont éprouvée. Elle est surtout intense les premiers jours, diminuant par la suite.

De grandes différences individuelles existent, différences dues tant à l'importance plus ou moins grande de ce symptôme qu'à la résistance physique ou morale de l'individu : cette asthénie peut aller de la simple lassitude aux éblouissements, vertiges et tendances syncopales. Dans ces cas-là le traitement s'impose, diminution ou suppression du médicament.

La GASTRALGIE, par contre, qui avait été signalée par différents auteurs comme étant assez fréquente, nous a paru relativement peu importante. Certains malades s'en plaignent le premier jour, mais elle disparaît vite.

Cette gastralgie est due à une action caustique du médicament sur la muqueuse gastrique. Elle est surtout marquée avec le 693, qui donne de violentes gastralgies et des nausées. Aussi doit-on administrer les médicaments par petites doses répétées, 0 gr. 25 à la fois. On le donnera avec beaucoup de liquide, eau ou lait pour diminuer les contacts avec la muqueuse gastrique.

Il y aurait également intérêt à faire absorber le médicament la nuit, pour que l'action thérapeutique soit constante et ne subisse pas de « creux ».

Les NAUSEES se rencontrent plus souvent. Elles sont fugaces et vont rarement jusqu'au vomissement. Elles semblent aller de pair avec la céphalée.

La PHOSPHATURIE a été trouvée plusieurs fois. Très abondante, elle troublait les deux verres, pouvant en imposer pour une uréthrite totale ; d'où la précaution de toujours additionner les urines d'acide acétique. Elles se rencontrent surtout chez les sujets nerveux, et la part propre des sulfamides dans sa production est difficile à déterminer. Elle cesse brusquement, sans qu'il soit nécessaire de baisser les doses.

La CYANOSE a été étudiée au chapitre II. Elle est due surtout à la sulfhémoglobinémie. Symptôme sérieux, elle commande la diminution immédiate des doses et même la suppression complète du médicament si elle a tendance à persister. Il est également à considérer que toutes les cyanoses ne sont pas dues à une altération des globules rouges et qu'un certain

nombre ne sont que des accidents nerveux paralytiques.

Sur le nombre de malades traités, pas un seul accident cutané. Peut-être pourrait-on dire coïncidence, mais en réalité, les auteurs s'accordent pour le peu de fréquence de ces accidents et nous croyons que les éruptions dues aux dérivés soufrés sont peu importantes, tant en intensité qu'en fréquence.

La FIEVRE n'a été observée que 2 fois. Légère (38°) elle a cessé dès le deuxième jour. Elle est peut-être due à la destruction massive de corps microbiens qui, de ce fait, se conduisent alors dans l'organisme comme une albumine étrangère.

Tels sont les incidents que nous avons observés. Aucun de ces grands drames signalés par une nombreuse littérature. Il semble surtout que ceux-ci étaient dûs à une posologie incertaine.

Tous les malades qui ont des complications graves dues aux dérivés soufrés (agranulocytose, sulfhémoglobinémie, anémie grave, etc...) avaient reçu de très fortes doses. Certains malades avaient absorbé jusqu'à 150 gr. et davantage de médicament. Et il faut bien dire que depuis deux ans les produits mis en circulation sont beaucoup moins toxiques. Ce fait est sans doute dû à une meilleure préparation clinique et à l'élimination presque totale des impuretés.

Les doses que nous avons employées n'ont jamais dépassé 3 gr. par jour et dès l'apparition d'incidents elles étaient ramenées à 2 gr. et même à un gramme par jour.

Les doses d'attaque *per os* nous semblent devoir être de 3 gr. par jour pendant 4 jours, puis 2 gr. pendant 8 jours et 1 gr. pendant 2 ou 3 jours, ce qui fait une dose totale de 30 grammes. Il est en effet nécessaire de maintenir une certaine quantité de produit dans le sang pour que le but thérapeutique cherché soit atteint. Certains auteurs pensent que cette quantité doit être de 10 mgr. pour 100 gr. de sang (ELLIS). Si on cesse trop tôt le traitement, même chez un malade qui paraissait guéri ou presque, l'écoulement reprend avec toute son intensité. Exemple : Observation n° 28.

Ainsi on favorise l'apparition d'un état sulfamido-résistant chez le gonocoque, état qui peut s'accompagner par la suite d'une permanganato-résistance. C'est ainsi que certains malades présentent des blennorrhagies interminables de 2 et 3 mois, car ni dérivés soufrés, ni permanganate n'agissent plus.

Dans ces cas-là la meilleure méthode est d'appliquer le traitement antiphlogistique, « *laisser couler* » en donnant simplement un peu d'opiat. Au bout de quelques jours, on peut faire du vaccin et de nouveau tenter un traitement au sulfamide, en changeant autant que possible de dérivés. Tel malade qui aura été traité par le 1162 F recevra alors du 693 ou 1399 et vice-versa.

Les vaccins semblent avoir une action heureuse associés aux dérivés soufrés, surtout dans les blennorrhagies datant d'un certain temps. Sans doute agissent-ils en exaltant les réactions de défense anti-

microbienne de l'organisme, et on a vu au chapitre II tout l'intérêt que le bon état de cette fonction avait pour une action efficace des dérivés soufrés. On les injectera tout les 3 ou 4 jours, suivant la posologie

1 cc. 1 cc. 1 cc.

classique, —, —, —, etc...

4 2 4

Il sera cependant bon de ne pas les commencer trop tôt, et de respecter la période négative de Wright, car on risquerait d'aller à l'encontre de l'effet cherché et d'accroître la dépression de l'organisme devant la maladie.

Passons maintenant à la question des lavages associés aux sulfamides. Il ne nous est pas apparu que faits dès le début, concurremment à l'administration des dérivés soufrés, le nombre et la rapidité des guérisons en fussent augmentés. Tout leur intérêt résidant dans la période qui suit la phase aiguë de la maladie. Expliquons-nous sur ce point : un malade a une blennorrhagie aiguë : il reçoit des dérivés soufrés ; au bout de quelques jours, le canal est ou asséché, ou présente un suintement séreux amicrobien, contenant du mucus, des cellules desquamées et quelques polynucléaires. Dans ce cas les lavages au permanganate sont indiqués et donnent de très bons résultats. A raison de deux par jour, on obtient en 8 à 10 jours un assèchement parfait du canal ; on continue évidemment pendant tout ce temps l'administration des sulfamides, en baissant les doses initiales comme il a été précédemment indiqué.

Parfois, au bout de ce temps, il reste dans le premier verre un ou deux filaments très légers. Un simple petit traitement au Santal additionné de bleu de méthylène en vient facilement à bout.

L'association de 2 dérivés soufrés, 1162 F et 693, comme nous l'avons réalisé chez de nombreux malades, nous a semblé donner de meilleurs résultats : rapidité d'action plus grande et nombre de guérisons plus grand aussi. Cette « *polychimiothérapie* » a également l'avantage d'être plus maniable ; on peut à volonté diminuer ou augmenter l'un des deux médicaments, suivant la tolérance à l'un ou à l'autre du malade.

Dans le cas d'apparition d'incidents et plus précisément dans le cas d'urobilinurie, nous avons administré les extraits hépatiques secs à la dose de 0,50 par jour.

Ces extraits, jusqu'au repas, ont une action heureuse sur la céphalée, l'asthénie et l'urobilinurie. Associés au bicarbonate de soude, nous ne saurions trop recommander l'usage systématique chez tous les malades traités par les sulfamides.

Comparons maintenant, autant que faire se peut, l'action de chaque dérivé administré *per os*.

Le 1399 F a une action surtout nette dans les blennorragies traînantes. Il donne malheureusement lieu à de la cyanose, et de l'asthénie.

Le 693 agit assez rapidement, mais donne de la céphalée, de l'asthénie parfois très importante, et très fréquemment des troubles gastriques.

Le 1162 F, donnant moins d'incidents que le 693, est d'action moins rapide.

L'association 693 + 1162 F nous a paru donner les meilleurs résultats avec le moins d'incidents.

En effet notre posologie d'attaque était 2 gr. de 693 + 1 gr. de 1162 F. On avait l'action rapide du 693, sans être obligé d'employer la dose de 3 gr. qui donnait lieu à de fréquents incidents.

En aucun cas, le traitement par les dérivés organo-soufrés ne doit être appliqué concurremment à un traitement antisypilitique par les arsenicaux, ou bien chez un tuberculeux qui reçoit des sels d'or. Tout au plus pourra-t-on le faire chez un malade qui reçoit une cure d'entretien bismuthique, mais ceci sous une stricte surveillance médicale. On devra également le proscrire systématiquement chez les vieillards en mauvais état général et surtout chez les hépto-rénaux.

CHAPITRE V

LES DERIVES SOUFRES

Administration par voie intramusculaire Comparaison entre les deux modes d'introduction dans l'organisme

Nous arrivons maintenant à l'examen d'un dérivé soufré, le 1162 F, para-amino-benzène sulfamide, qui a été introduit dans l'organisme au moyen d'injections intramusculaires.

Si, comme caractéristique d'ensemble, on remarquait dans les observations relatives aux dérivés donnés par voie buccale, la fréquence des incidents, on est frappé au contraire, dans ce mode d'introduction du médicament, de leur rareté. En effet, sur le nombre de malades que nous avons traités, nous avons trouvé des sulfamido-résistants, mais dans presque tous les cas, pas d'incidents.

Le seul incident que nous avons remarqué est un peu d'asthénie chez certains malades. Par contre, pas de céphalée, pas de cyanose, pas de nausées ni de gastralgie. Nous n'avons, bien entendu, observé au-

cun des grands accidents décrits au chapitre II. Une tolérance beaucoup plus grande du produit de la part des malades est la remarque primordiale qui nous a frappé.

DOSES. — Cette tolérance vient en grande part du fait que les doses ainsi injectées sont beaucoup moins importantes que *per os*. En effet, notre dose d'attaque était de 2 gr. 50 par jour pendant 3 jours, soit 7 gr. 50 ; ensuite nous injections 1 gr. 25 tous les jours pendant 5 jours, ce qui donnait 6 gr. 25 de 1162 F, soit en tout : $7 \text{ gr. } 50 + 6 \text{ gr. } 25 = 13 \text{ gr. } 75$, au lieu des 30 gr. dont nous avons parlé au chapitre précédent. 13 gr., que nous voilà loin des doses formidables données par certains auteurs ! (100 gr. et plus).

Il est à remarquer que dans certains cas, ces doses n'étaient même pas atteintes.

Les signes d'intolérance (céphalée, gastralgie) parfois disparaissent avec une baisse d'un gramme *pro die* du produit. La marge est peu importante, mais l'activité baisse considérablement dans ces cas-là.

Avec le mode d'introduction par voie intramusculaire, la totalité du produit injecté passe dans l'organisme où il s'élimine de la même façon que lorsqu'il est absorbé *per os*. Or, quand le médicament est pris par la bouche, 75 % seulement est absorbé, ce qui fait que pour le même résultat, on est forcé de donner des doses plus fortes.

Nous avons également constaté une moins grande fréquence de la sulfamido-résistance. En effet, on

peut classer en deux catégories ce genre de malades : ceux qui sont résistants aux médicaments par non absorption intestinale et une seconde classe d'individus chez lesquels la résistance aux médicaments est héréditaire, suivant probablement une distribution mendelienne.

Dans cette seconde classe, rien à faire quelle que soit la voie choisie pour introduire les produits thérapeutiques. Par contre, chez les premiers, l'injection intramusculaire fera disparaître la sulfamido-résistance, puisque l'on portera le médicament au-delà de la barrière que forme l'intestin.

La rapidité de l'action du médicament est aussi fortement augmentée, ce qui a permis de faire des traitements abortifs. Pour que celui-ci réussisse, il faut que le malade soit traité dans les 48 premières heures.

Passé ce délai, les chances de succès sont beaucoup moindres. On injectera tous les jours pendant 3 jours 10 c. c. de la solution à 25 % de 1162 F. On adjoindra à ce traitement une injection uréthrale quotidienne de vitellinate d'argent à 20 %. On laissera le malade au régime pendant quelques jours, on fera une injection de consolidation de 5 c. c., puis on pourra faire les épreuves de réactivation.

Nous arrivons maintenant à un des principaux intérêts de la voie, surtout dans l'état actuel de la législation, nous voulons parler du contrôle et de la

surveillance médicale de la thérapeutique sulfamidée.

En effet, la vente des sulfamides et autres dérivés soufrés est libre en France jusqu'à cette date. Or, comme nous nous sommes attachés à le démontrer, ces produits ne sont pas sans danger et c'est une erreur que de les délivrer sans contrôle au public. Leur inscription au tableau A est donc une mesure urgente qui s'impose. Sinon, n'importe qui peut absorber n'importe quelle dose, non sans dommage pour son organisme. Or le mode d'introduction par voie parentérale nécessite l'intervention du médecin, donc le contrôle absolu et efficace de la dose absorbée.

Cette méthode gardera malgré la réglementation, qui, nous l'espérons, ne tardera plus guère à intervenir, tout son intérêt du point de vue du contrôle des doses.

En effet, il est difficile de savoir exactement la quantité de médicaments prise par les malades, soit que malgré les explications du médecin ils se trompent, soit qu'ils modifient eux-mêmes la posologie, par pusillanimité en la diminuant ou par espérance d'une action plus rapide avec une dose plus forte.

Le médecin voit ainsi son malade tous les jours, il peut chaque jour modifier la dose suivant les réactions de chacun ; il est en effet plus difficile de voir un malade quotidiennement pour vérifier les résultats d'une absorption de pilules.

Une question a violemment agité le corps médical

au début de l'apparition des sulfamides dans la thérapeutique : quelle action avaient-ils sur la spermatogénèse ?

Deux auteurs, JAUBERT et MOTZ firent une communication à la *Société de Biologie*, signalant la diminution importante des spermatozoïdes dans le sperme d'individus traités par les dérivés soufrés.

GROLLET et LAURENT-GÉRARD (Conférence nationale de chimiothérapie), MILIAN, combattirent cette façon de voir. De même DUNEL et Mlle RATTNER montrèrent que les sulfamides ne déterminaient expérimentalement que des troubles minimes et *passagers*. PALAZOLLI, NITTI, BOVET et LEVADITI arrivèrent aux mêmes conclusions.

CORDONNIER, recherchant les lésions histologiques des testicules et des ovaires chez les lapins et les souris, a constaté que ces lésions sont nulles aux doses habituelles.

Chez les femmes traitées par les dérivés organosoufrés, il n'a jamais été constaté aucun trouble des règles.

Le danger n'est pas de ce côté, mais du côté HÉPATO-RÉNAL.

PAUTRIER, WORINGER, BOY et SAUGIER ont trouvé le sperme normal (30 à 50 spermatozoïdes par champ), chez 14 malades ayant reçu de 8 à 38 grammes. Une seule fois les spermatozoïdes étaient diminués de nombre (20 par champ).

Les dérivés organosoufrés étant éliminés au milieu des glandes génitales qui s'ouvrent dans l'urè-

thre postérieur, on peut supposer que les spermatozoïdes ne sont atteints qu'à ce niveau. Leur diminution ne serait donc que temporaire, puisque les organes de la spermatogénèse ne seraient aucunement altérés.

Comme nous le laissons prévoir plus haut le danger n'est pas là, mais du côté du FOIE et du REIN. Le léger subictère de certains malades, l'urobiline dans les urines, laissent prévoir l'atteinte hépatique possible par les sulfamides. Aussi un mauvais état hépato-rénal sera-t-il une contre-indication formelle à la thérapeutique organo-soufrée.

C'est la méconnaissance de cette règle, avec l'emploi de doses trop fortes, qui sont, à notre avis, la raison des accidents graves observés par les auteurs au début du traitement par ces dérivés.

Ainsi donc, les raisons suivantes : pas d'incidents, doses moins fortes, plus grande activité du médicament, contrôle médical de son introduction dans l'organisme, feront que notre préférence ira à l'introduction dans l'organisme des dérivés organo-soufrés.

CHAPITRE VI

RESULTATS — STATISTIQUE

Essayons maintenant, pour avoir une vue d'ensemble, de faire une statistique, sans illusion d'ailleurs sur la précision d'un tel mode de jugement. En effet, les résultats peuvent varier d'un auteur à l'autre, suivant les critères requis par chacun pour établir sa statistique.

Les résultats que nous allons donner portent sur l'ensemble de nos observations personnelles et sur les observations de M. F. L. GAUTIER, assistant à l'hôpital COCHIN, qui nous les a aimablement communiqués et qui nous a guidés de son expérience dans l'élaboration et dans la conduite de cette étude.

Charles MOTZ, dans le *Journal d'Urologie* de septembre 1935 (n° 3, t. XL), rapporte le résultat de mille cas d'urétrites gonococciques traitées par les lavages uréthro-vésicaux. Il n'a que 2,64 % de succès après un mois de traitement.

MM. PALAZOLLI et MOWAN (*Annales des maladies vénériennes*), apportent des résultats semblables.

Les résultats globaux que nous avons obtenus sont les suivants :

20 % de guérison en 3 à 4 jours de traitement, ce chiffre étant augmenté de 8 à 10 % si on emploie la voie intramusculaire, 75 % de guérison en 15 jours à 3 semaines, soit en administrant les dérivés soufrés seuls, soit en les combinant aux lavages au permanganate comme il a été précédemment indiqué.

Notre préférence ira à la méthode mixte, sulfamide d'abord, puis lavages en association avec des doses moindres de sulfamides. Cette méthode a l'avantage de permettre de réduire les doses de sulfamide, et, les lavages étant institués lorsque la goutte est devenue amicrobienne, de réduire à presque zéro les complications dues à une manœuvre technique. (Nous n'avons observé aucune complication, quoique les malades forcément inexpérimentés fassent eux-mêmes leurs lavages).

2 % des cas où le traitement excédait 25 jours.

Enfin 2 % de sulfamido-résistances.

Dans 1 % des cas, la blennorragie est aggravée par les sulfamides.

Cette statistique, nous le répétons, ne prétend pas être l'image exacte de la vérité. Nous la donnons simplement dans le but de donner une vue d'ensemble sur les résultats généraux.

L'avantage de cette méthode saute aux yeux et il n'est pas besoin de souligner la grande supériorité qu'elle a sur les méthodes classiques.

Malheureusement, le traitement ne peut pas se faire encore loin des grands centres spécialisés. Mais espérons que bientôt la blennorragie pourra se traiter facilement et absolument sans danger : ce sera le progrès de demain.

CÔNCLUSION

Arrivés au terme de cette étude, rassemblons toutes les notions qui peuvent s'en dégager afin d'en tirer les conclusions. Insistons cependant encore sur le fait que ces conclusions ne s'appliquent qu'à l'état actuel des dérivés organo-soufrés, car dans peu de temps il est probable que les données du problème auront encore changé, tant en ce qui concerne l'activité des produits que leur toxicité.

Il convient donc, à l'heure actuelle de conclure :

1° les sulfamides et les dérivés organo-soufrés en général, sont le plus grand progrès qui est été réalisé depuis un siècle dans le traitement de la blennorragie : celui-ci, dans les cas les moins favorables, est réduit à 15 jours ou 3 semaines, au lieu de 1 mois et plus. De plus, diminution de 50 % des complications immédiates (orchites, prostatites, etc.);

2° malgré tout il existe 2 % de malades sulfamido-résistantes, qui peuvent voir leur blennorragie accrue par ce traitement ;

3° ils présentent un certain degré de toxicité, ce

qui fait que leur administration devra être entourée de précautions. Il faudra considérer tous les malades qui ont un mauvais état hépato-rénal comme ne devant pas en absorber. La dose thérapeutique étant très près de la dose toxique, il ne faudra jamais les donner en grandes quantités et il faudra diminuer les doses aux premiers signes d'intolérance ;

4° que la voie parentérale devra être préférée toutes les fois où elle sera possible, du fait même de ses avantages : doses moins fortes, incidents très réduits, contrôle médical absolu ;

5° que leur inscription au tableau A est une mesure qui s'impose le plus tôt possible. Ainsi le malade ne pourra s'en procurer de lui-même ; et le médecin pourra ordonner le renouvellement de l'ordonnance.

6° qu'il faudra ordonner en même temps un régime, le FRACTIONNEMENT DES DOSES, l'absorption de CO^3HNa et d'extraits hépatiques.

En prenant toutes ces précautions, et en respectant les contre-indications, on pourra faire bénéficier les malades d'un traitement qui est comparable comme révolution dans le domaine de la blennorrhagie à la révolution qui a été l'apparition des arsenicaux dans le traitement de la syphilis.

Cependant la perfection n'est pas atteinte. Des progrès sont encore nécessaires, soyons sûrs qu'ils se feront.

Abstenons-nous de porter un jugement général et définitif : pour s'y hasarder, il faut avant tout attendre l'indispensable épreuve du temps.

VU : *Le Doyen,*

TIFFENEAU.

VU : *Le Président,*

CHEVASSU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- H.-P. BAJOT. — Méthode pour la détermination du sulfanilamide dans le sang et l'urine. (*Gaz. de la Santé publique*, avril 1938, p. 73).
- Paul BAUFLE. — La thérapeutique par les sulfamides. (*La Revue médicale de Franche-Comté*, n° 4, avril 1938).
- BLANCHOT. — Premières impressions sur la para-aminophénylsulfamide. (Sté franç. d'Urologie du Sud-Ouest, s. du 27 novembre, à Bordeaux. In *Journal d'Urologie*, tome 45, n° 4, avril 1938).
- BLANCHOT. — Premières impressions sur la para-aminophénylsulfamide. (Soc. franç. d'Urol. du Sud-Ouest, s. du 27 novembre 1937 : in *Bordeaux chir.*, n° 3. p. 195, juillet 1938).
- BLANCHOT. — Premières impressions sur la paraphénylsulfamide. (*Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, séance du 27 novembre 1937, in : *Journal de médecine de Bordeaux*, n°s 36 et 37, p. 211, 3 et 10/9/38).
- BLIES et LONG. — Observations sur le mode d'action de la sulfanilamide. (*The Journal of the american medical association*, 6 novembre 1937, p. 1524).
- BROWN, E. G. BANNICK. — A propos de l'emploi de la sulfanilamide et du prontosil. (Les travaux de la clinique Maye. In : *L'Europe médicale*, n° 16, novembre 1937).
- G. A. H. BUTTLE, W. H. GRAY, D. STEPHENSON. — Protection of mice against streptococcal and other infections by p-amino benzene sulfo namide (sulfanilamide). (*Lancet*, I, 1286-1290, 6 juin 1936).
- Henri CHARBONNEAU. — Les dérivés sulfamidés dans les maladies infectieuses. (*L'Union médicale du Canada*, n° 5, mai 1938, 67-487-489).

- V. CORDONNIER. — Résultats expérimentaux au sujet des produits organo-soufrés. (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 10 novembre 1938, n° 8, novembre 1938).
- CRUICKSHANK. — Sulphanilamide et « M. et B. 693 » dans le pertussis expérimental chez la souris. (*The Lancet*, V, 6 août 1938, n° 5997, p. 310).
- P. CUILLERET. — Note sur l'emploi du P. aminophénylsulfamide (1162 F) en dermatologie. (Réun. dermatol. de Lyon. S. du 23/4/37. In : n° 11, de la Soc. de Dermatol. et de Syphil., n° 7, juillet 1937).
- J. DECoux. — Premières impressions sur un nouveau mode d'administration du 1162 F : injections intraveineuse et intramusculaire de sulfanilamide à concentration forte (25 %). (Extrait de *Journ. Belge d'Urol.*, n° 4, août 1938; In : *Rev. de thérapeutique Meurice*, n° 17, 15 novembre 1938, p. 1677).
- E. DELETANG. — Evolution de la chimiothérapie antibactérienne. Nouvelles acquisitions : La sulfamide et ses dérivés. (*Pharmacie et Laborat.*, n° 8, août 1938, p. 269).
- A. DELAUNAY. — Etude thérapeutique du para-amino-phénylsulfamide 1162 F. (Thèse de Paris, 1937).
- DORNAGH. — Nouvelles recherches sur l'action chimiothérapique des substances sulfamides dans les infections bactériennes. (*Klinische Wochenschrift*, 9 octobre 1937, p. 1412).
- A. DUTHOIT. — Les produits sulfamidés en thérapeutique antibactérienne. (*L'Echo Méd. du Nord*, t. 9, n° 1, 15/1/38, p. 17).
- R. FINKELSTEIN, J.-M. BIRKELAND. — Mode of action sulfanilamide and prontosil. (*Science*, 87 : 441-442, 13 mai 1938).
- W. K. FITEH. — Nomenclature and dosage of new antistieptococcal preparations. (*Practitioner*, 139 : 680-688, déc. 1937).
- E. FOURNEAU. — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés organiques du soufre : phénylsulfamide diphenylsulfures, diphenylsulfones. (*Bull. Acad. de Méd. Paris*, 118-210-217, 5 octobre 1937).
- E. FOURNEAU. — Introduction à la chimiothérapie antibac-

- térienne par les dérivés organiques du soufre. (*Ann. méd. Chir.*, 3, 59-60, March. 1938).
- FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI, BOVET. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du 1462 F (para-amino-phényl-sulfamide). (*C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1936).
- B. N. HALPERN. — Sur l'action cardio-vasculaire du sulfate de d. l. phényl-lamino 2 propana. (*Société de Biologie*, t. 127, n° 10, 1938, p. 890).
- B. N. HALPERN. — Action du sulfate de phényl-Amino-2 propane, sur quelques organes à muscles lisses. (*Soc. de Biol.*, S. D., 11 juin 1938. In : *C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 19, p. 487, 1938, t. 128).
- HAWKING. — Propriétés pharmacologiques de la sulfanilamide. (*The Lancet*, 30 octobre 1937, p. 1019).
- W. E. HERRELL, A. E. BROWN. — Clinical use of neoprontosil. (*Proceedings of the staff meetings of the mayo clinic.*, 31 août 1938).
- HOARE. — Variations bactéricides du sang et du sérum humain provoquées par la sulfamido-chrysoïdine et par la sulfanilamide. (*The Lancet*, 19 mars 1939, p. 655).
- J. ICLESIAS TORRE, J. VITAL CHAVARRY, E. SERRANO PEREZ. — La sulfamida (prontosil) su accion e indicaciones. (*Vida nueva*, 41-42-25).
- Jules JANET. — Les sulfamides. Leurs indications. Leurs dangers. (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, déc. 1938, t. CIX, p. 617).
- Note relative à la vente des dérivés sulfoconjugués adressés au Conseil supérieur d'hygiène. (Sté Franç. d'Urologie, séance du 21/3/38. In : *Journ. d'Urol.*, t. 45, n° 6, juin 1938, p. 540).
- KINGREEN. — Le traitement par le Prontosil des maladies à streptocoques et à staphylocoques. (*Bruns' beitrage zur klinischen chirurg.*, vol. 166, fasc. 4, 8/12/37).
- KUCHANSKI. — La valeur thérapeutique des corps chimiques possédant les groupements para-amino-phénol-sulfo-amidique. « Septozine ». (*Polska Gazeta Lekarska*, 25 juillet 1937, p. 595).
- L'action thérapeutique des corps contenant le groupement p-aminobenzo-sulfo-namide (antisreptine). (*Polska Gazeta Lekarska*, 1 et 8 août 1937, p. 614).
- Jean LACASSAGNE, Mme Marcelle MASSIA. — Examen du sang

- chez 40 malades traités par la 1162 F. (Réun. dermatol. de Lyon, séance du 18.2.38. In : *Bull. Soc. franç. de Dermatol. et de Syph.*, n° 5, mai 1938, p. 766).
- J. LAMPERT. — Prontosil gegen Erysipel. (*Zentralbl. f. chir.*, 62 : 2947-2851, déc. 14, 1935).
- C. LEVADITI. — L'activité thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans les maladies provoquées par les ultra-virus. (*C. R. Soc. Biol.*, 127 : 958-960, 1938).
- C. LEVADITI, R. BEQUIGNON et L. REINIE. — Affinités tissulaires des azotiques sulfamidés. (Sté de Biologie, Séance du 28 mai 1938. In : *Compt. rendu. de la Soc. de Biol. et de ses filiales*, tome CXXVIII, n° 18, 1938).
- C. LEVADITI, A. VAISMAN. — Action antiendotoxique de certains dérivés sulfamide, sulfone ou sulfoxyde. (*Sté de Biol. et de ses filiales*, t. CXXVIII, n° 22, 1938, p. 873).
- LONG, BLISS. — Le para amino-benzene sulfonamide et ses dérivés : Prontosil, etc. (*J. A. M. A.*, 2 janvier 1937, 108. *L'Union méd. du Canada*, août 1937).
- F. MANONI. — L'activité de la p-aminophénylsulfamide dans quelques affections. (*Rev. pratique de biologie appliquée*, mai 1938).
- MARSHALL, EMERSON et CUTTING. — Para-amino-benzene sulfonamide absorption et excretion ; méthode de dosage dans le sang et dans l'urine. (*The journal of the american medical association*, 20 mars 1937, p. 953).
- R. L. MEYER. — Activité de P. aminophénol-sulfamido-pyridine dans les infections colibacillaires et staphylococciques de la souris. (Sté de Biol., séance du 5/11/38. In : *C. R. de la Sté de Biol. et de ses filiales*, t. CXXIX, n° 28, 1938, p. 480).
- H. MOLLARD. — Nouveautés thérapeutiques. Les sulfamides. (*Journal de méd. et de chir. pratiques*, t. CVIII, 25 déc. 1937, p. 657).
- ALDER et MARKOFF. — Thérapie par les sulfonamides (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 14 mai 1938, p. 560).
- MULLER. — Resultats cliniques obtenus par la septazine (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 28 mai 1938, p. 655).
- R. WIBAUW. — Les sulfamides, blancs ou colorés, quand et comment. (Soc. medico-chir. du Brabant, séance

- 20/12/38. In : *Bruxelles médical*, n° 15, p. 497, 12 février 1939).
- A. LE LOUTRE. — Réflexions sur les sulfamides (*Maroc médical*, n° 199, pp. 21-22, janv. 1939).
- OSGOOD et BRAWNLEE. — Etude sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide. (*The journal of the american medical association*, 29 janvier 1938, p. 349).
- Jean PASCAL. — De l'action des composés sulfamidés dans la thérapeutique anti-infectieuse en général et en particulier dans les otites compliquées. (Thèse, Montpellier, 1938-39).
- A. RAVINA. — Indications et accidents du para-amino-phenyl-sulfamide (*Presse Médicale*, 46-332-336, 2 mars 1938).
- J. ROMÉO-PEPIN. — Les sulfamidés, étude chimique et thérapeutique de leur action antibactérienne (*Le Journal de l'Hôtel-Dieu de Montréal*, n° 2, mars-avril 1938).
- SCHRANZ. — Traitement des septicémies par le protons II. (*Munchener medizinische Wochenschrift*, t, 82, n° 11, 14 mars 1935).
- T. L. SCHULTE. — History of the developpment of sulfanilamide. (*Proceedings of the staff meetings of the mayo clinic*, janvier 26, 1938, n° 4).
- STEWART, ROURKE et ALLEN. — Elimination de la sulfanilamide. (*The Journal of the american Medical association*, 4 juin 1938, p. 1885).
- TOROK. — Sur les problèmes de la thérapie p-amino-benzol sulfamidique (*Orvosi Hetilap*, 11 décembre 1937, p. 1261).
- J. TREPONEL. — De la chimiothérapie anti-protozoaires à la chimiothérapie anti-bactérienne (sulfanilamide) (*Bull. Inst. Pasteur*, 36 : 385-410, 30 avril 1938).
- J. TREFOUEL, F. NITTI, D. BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses (sulfamide) (*Ann. Med. chir.*, 3 : 61-77, mars 1938).
- L. TREFOUEL, J. MITTL, BOVET. — Action du 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin (para amino-phenyl sulfamide) *C. R. Soc. Biol.*, 25 nov. 1935).
- L. K. WOLF. — L'action de sulfanilamide « in vitro » et « in vivo ». (*Bruxelles médical*, n° 47, 25 septembre 1938, p. 1506).
- A. M. A. CLININAC, LABORATORY. — Zlexir des sulfanilamide

- Massengill. (*The Journal of the american medical association*, 6 novembre 1937, p. 1531).
- P. DUNEL. — Essais de traitement de la blennorrhagie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique (p.-amino-phényl-sulfamino) pyridine (693). (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 45 : 960-966, juin 1938).
- J. GATE. P. CUIILLERET. — A propos du traitement de la blennorrhagie par le para-amino-phényl sulfamide et ses dérivés. Résultats obtenus : l'antiquaille. (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, Réunion dermat. Lyon, 45 : 726-735, mai 1938).
- E. L. GAUTIER. — Quelques considérations sur la chimiothérapie de la blennorrhagie (*Progrès méd.*, p. 869-870-875, 11 juin 1938).
- JAMBON, J. LACASSAGNE, BOUGEL. — Deux mois de traitement chimiothérapique de la blennorrhagie du Bureau d'hygiène de Lyon. (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.* Réunion dermat. Lyon, 45 : 735-738, mai 1938).
- C. LEVADITI. — La chimiothérapie de la blennorrhagie. (*Rev. franç. de Dermat. et Syph.*, 14 : 99-109, mars 1938).
- MILIAN, MANSOUR, SMITOVICI. — Statistique des cas de blennorrhagie soignés à l'Institut Alfred-Fournier par le 4-nitro-4-amino diphényl-sulfoxyde corps 62 (*Rev. franç. de Dermat. et de Vénéreol.*, 14 : 117-118, mars 1938).
- NICOLAS J., ROUSSEL I. — A propos du traitement de la blennorrhagie par la sulfanilamide. (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.* Réunion dermat. de Lyon, 46, 716-718, mai 1938).
- L. M. PAUTRIER, P. LAUGIER. — Premiers résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie par les nouveaux corps chimiques (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil.* Réunion dermat. Lyon, 45 : 663-668, mai 1938).
- TURON. — Premiers résultats du traitement de la blennorrhagie masculine par le di (p.-acetyl-aminophénil) sulfone 1399 F ou Rolidone. (*Soc. de méd. mil. Franç., bul. et mem.*, 32 : 87-95, mars 1938).

*
**

- R. BENDA. — A propos de l'action de la sulfamido-pyridine (693) sur le pneumocoque. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 21 oct. 1938).

- F. J. T. BOWIE. — Gonorrhea therapy (692) (*Brit. Med. J.*, 6/8/38., p. 285).
- J. H. CHRISTIE. — Pneumonia (693) (*Lancet*, 30/7/38, p. 281).
- J. C. CRICKSHANK. — Sulfanilamide and M. et B. 693 in experimental pertussis in mice. (*Lancet*, 2 : 310-311, 6/8/38).
- S. B. DIMSON. — Chronic meningococcal septicemia treated with 2 (p. aminobenzène sulphonamido) pyridine (*Lancet*, 2 : 424-426, 20/8/38).
- P. DUREL. — Essai de traitement de la blennorrhagie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique le 2 (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine 693 (*Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, 45 : 950-966, juin 1938).
- W. J. C. DYKE. — Relative oral toxicity for mice isomeric amino-benzenesulfonamides. (*Quart J. Pharm. et Pharmacol.*, 10 : 319-322, juill.-sept. 1937).
- G. M. EVANS, W. F. GAISFORD. — Pneumonia therapy with 2 (p.-aminobenzène sulfonamido) pyridine. (*Lancet*, 2 : 14-19, 2/7/38 et 4/6/38, 1305).
- C. G. FLAKE, B. W. CAREY J. — 693 and its derivatives in treatment of beta hemolytic streptococcus infections of middle ear and mastoid 6 cases (*New. Engl. J. Med.*, 217-1033-1038, 23/12/37).
- A. FLEMING. — Antipneumococcal power of blood patients receiving 693 (*Lancet*, 2 : 564-567, 3/9/38).
- Anti pneumococcal action in vitro of 693 (*Lancet*, 2 : 74-78, 9/7/38).
- V. E. LLOYD, D. ERSKINE, A. G. JOHNSON. — Pneumococcal therapy (*Lancet*, 4/6/38, 1305-1306).
- A. M. MICHIE, M. H. WEBSTER. — Gonococcal ophthalmia neonatorum treated with 2 (P. aminobenzène sulfonamido) pyridine (*Lancet*, 2 : 373, 13/8/38).
- M. TELLING, W. A. OLIVER. — Massive pneumonia type III with massive collapse treated with 693. (*Lancet*, 1 : 1391-1393, 18/6/38).
- L. E. H. WHITBY. — Pneumococcal infection therapy with 693 (*Lancet*, 1 : 1210-1212, 28/5/38).
- Streptococcal hemolytic Chemotherapy with 693 (*Lancet*, 1 : 1210-1212, 28/5/38).
- R. WIEN. — 2 p.-amido-benzène-sulfonamido pyridine Toxicity (*Quart J. Pharm. et Pharmacol.*, 11 : 217-224, avril juin 1938).

ACCIDENTS

- A. ALDER, N. MARKOFF. — Die therapie mit sulfonamidstoffen (*Schweiz. med. Wchnschr.*, 69 : 560-561, 14 mai 1938).
- G. ALSTED. — Sulfanilamide toxicity (*Ugesk. f. laeger*, 99 : 1347-1351, 16 déc. 1937).
- M. L. BOYD. — Sulfanilamide toxicity in urology. (*J. M. A. Georgia*, 27 : 209-212, juin 1938).
- E. C. BUTTLER. — Treatment of general infections (sulfanilamide toxicity) (*Clin. J.*, 67 : 201-204, mai 1938).
- R. DALIMIER. — Réactions d'intolérance acquise aux dérivés sulfamidés à la suite d'une grippe bénigne (*Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris*, séance du 14/1/38, n° 1).
- G. DECROP, G. CANABIE. — Un accident sérieux dû au chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine intra-veineux (Soc. franç. de Gynéc., séance du 16/11/36. In : *C. R. de la Soc. franç. de Franç. de Gynéc.*, n° 7, nov. 1936).
- G. DOUKAN. — Résultats et accidents de 55 traitements par les dérivés organo-soufrés (sulfanilamide) (*Bull. Soc. franç. de Der. et Syph.*, 45 : 352-364, févr. 1938).
- A. ELDAHL. — Sulfanilamide toxicity review (*Ugesk. f. laeger*, 99 : 1351-1354, 16 déc. 1937).
- H. E. EULER. — Zur Uliron frage (*Munchen med. Wchnschr.*, 85 : 623-625, 29 avril 1938).
- P. FERNET, P. DUREL, P. DUBOST, J. PELLERAT. — Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les anti-bactériens dérivés organiques du soufre (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 10 nov. 1938, n° 8, nov. 1938).
- A. GALLIOT. — Les inconvénients de la médication sulfamidée et leur prophylaxie (*Bull. et Mém. Soc. de l'Elsyee*, séance du 3/10/38, n° 96, p. 307, oct. 1938).
- L. P. GARROP. — Sulfanilamide toxicity chemotherapy of bacterial infections (*Lancet*, 1 : 1178-1182, 21 mai 1938).
- E. M. K. GEILING, J. M. COON, E. W. SCHOEFFEL. — Preliminary report of toxicity studies on rats rabbits and dogs following ingestion in divided doses of diethylène glycol elixir of sulfanilamide Massengill and synthetic elixir (*J. A. M. A.*, 109 : 1532-1536, 6 nov. 1937).
- J. C. GEIGER. — Sulfanilamide poisoning characterized by dyspnea and loss of consciousnesses (*California et West¹ med.*, 47 : 407-408, déc. 1937).

- O. E. HAGEBUSCH. — Necropsies of 4 patients following administration of elixir of sulfanilamide-Massengil (*J. A. M. A.*, 109 : 1537-1539, 6 nov. 1937).
- P. O. HAGEMAN, F. G. BLAKE. — Specific febrile reaction Drug fever (sulfanilamide) (*J. A. M. A.*, 109 : 642-646, 28/8/37).
- K. HAJOS. — Précautions à prendre avec la sulfanilamide (*Gyogyaszat*, 11 : 334, 23/5/37).
- B. N. HALPERN, R. L. MAYER. — Toxicité expérimentale comparée (de quelques substances antistreptococciques (sulfanilamide) (*Pr. Méd.*, 45 : 747-749, 19/5/37).
- Alfred HANNS, Léon MANGENEY. — (*Strasbourg méd.*, n° 8, 15/3/37). Néphrite par Rubiazol.
- B. W. HOGAN, P. J. Mc NAMARA. — Psychosis precipitated by sulfanilamide (*N. S. Nav. M. Bull.*, 36 : 60-61, janv. 1938).
- H. HULLSTRUNG, F. KRAUSE. — Polynéuritis nach sulfonamidhaltigen verbindungen bei menschen und tauben (*Deutsche med. Wchnschr.*, 64 : 114-116, 21 janv. 1938, n° 34, 19 août 1938, p. 1213).
- C. C. JONES. — Sulfanilamide toxicity résumé (*J. Iowa M. Soc.*, 28 : 144-146, avril 1938).
- R. LEMKE. — Ueber neuritis nach ulironmedikation (*Munchen med. Wchnschr.*, 85 : 452-453, 25 mars 1938).
- LEVY. L. — Précautions à prendre avec la sulfonilamide (*Gyogyaszat*, 77 : 274-276, 2/5/37).
- P. R. LONG. — Sulfanilamide toxicity (*Intern. S. Digest.*, 23 : 259-265, mai 1937).
- K. M. LYNCH. — Diéthylène glycol (elixir of sulfanilamide poisoning in the human) (*South M. J.*, 31 : 134-137, févr. 1938).
- MARSHALL, CUTTING. EMERSON. La toxicité de la sulfanilamide (*The journ. of the am. med. assoc.*, 22 janv. 1938, p. 252-258).
- A. P. Mc GINTY. — Complications follow ing use of sulfanilamide (*J. M. A. Georgia*, 36 : 568-570, déc. 1937).
- Review of complications following administration of sulfanilamide (*J. M. A. Georgia*, 27 : 21-29, janv. 1938).
- R. MARTIN, A. DELAUNAY. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1162 F et 1399 F, etc.) (*Ann. méd. Chir.*, 3 : 105-116, mars 1938).
- M. MATTIOLI. — Sulla tossicita dei preparati e base di sulfo-

- namide (*Riforma med.*, 53 : 1773-1774, 11 déc. 1937).
- R. L. MAYER, C. OECHSLIN. — Centistreptococcique. L'activité et la toxicité de corps dérivés de la benzène sulfamide (*C. R. Ac. Sc. Paris*, 205 : 181-182, 18/7/37).
- C. L. DAKLEY. — Prontosil poisoning in mice (*Biochem J.*, 31 : 729-730, mai 1937).
- R. OTTENBERG, C. L. FOX Jr. — Explanation for cyanosis of sulfanilamide therapy (*Proc. soc. exper. Biol. et méd.*, 38 : 479-481, mai 1938).
- C. F. POL, P. C. WITT. — Toxicity of sulfanilamide and diethylène glycol (*Proc. soc. exper. biol. et méd.*, 37 : 559-560, déc. 1937).
- G. W. RAIZIS, M. SEVERAC, H. C. MOETSCH, L. W. CLEMENCE. — Sulfanilamide, prontosil soluble di sulfanilamide and prosepilazine (toxicity) (*J. Chemothérapie*, 14 : 91-105, janv. 1938).
- A. RAVINA. — Indications et accidents du para-aminophenyl-sulfamide (*La Presse médicale*, 2 mars 1938, p. 332-336).
- RIMINGTON, HEMMINGS. — Porphyrinurie consécutive à l'emploi de sulfanilamide. Dermatite par sulfanilamide (*The lancet*, 2 avril 1938, p. 771).
- SALVIN. — Hypersensibilité à la sulfanilamide (*The journ. of the am. med. assoc.*, 25 sept. 1937).
- M. SCHACHTER. — Les polynévrites sulfamidiques (*Gaz. des Hôp. Civils et Milit.*, n° 100, p. 1609, 14/12/38).
- J. H. SEQUEIRA. — Sulfanilamide prontosil and their congeners (*East African M. J.*, 15 : 5-25 avril 1938).
- A. SEZARY, E. DRIEDMANN. — Intolérance médicamenteuse (crise nitroïde causée par la sulfamido-chrysoïdine (rubiazol) (étude biologique). (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 4/5/1936).
- P. SOULIE, M. MORET. — Cyanose intense au cours d'un traitement par le di(p-acétylamino-phényl) sulfone (*Bull. et Mém. des Hôp. de Paris*, 54 : 444-446, 21 mars 1938).
- S. E. STOUT. — Sulfanilamide toxicity manifestations (*Texas state J. Med.*, 33 : 685-687, fev. 1938).
- E. TANT. — A propos des accidents attribués au traitement par le sulfanilamide (*Bruxelles méd.*, n° 7, 19/12/27 ; 18, 233-235).
- H. A. TARBELL. — Sulfanilamide must be used with care (*J. M. soc. N.-Jersey*, 34, 506-507, août 1937).

- A. TIETZE. — Peripheriebahnnngen nach ulironbehandlung (*Munchen med. Wchnschr.*, 85, 332-333, 4 mars 1938).
- C. I. ULCER, R. P. FISCHER. — Physician and his : prescriptions, sulfanilamide tragedy and its lesson. (*J.-M. soc. med. New-Jersey*, 35, 35-38 (janv. 1938).
- E. UNSHELM. — Zur Behandlung von Kindern mit Prontosil. (*Arch. f. Kinderh.*, 110, 76-79, 1937).
- J. J. WARING, W. A. RETTBERG. — Sulfanilamide in treatment of streptococcic infections, good effects and bad effects. (*Rocky Mountain M. J.*, 35, 26-33, janv. 1938).
- M. H. WYMAN. — Unusual reaction from sulfanilamide (hiccup). (*South med. et Surg.*, 100, 15 janv. 1938).

*
**

ACCIDENTS MORTELS

- BERG S. et HOLTZMAN M. — Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy. (*J. A. M. A.*, 110, 370-371, 29/1/38).
- BORST J. G. G. — Death from agranulocytosis after treatment with prontosil flavum. *Lancet*, 1, 1519-1520, 26/6/37).
- HAGEBUSCH O. E. — Necropsies of 4 patients following administration of elixir of sulfanilamide Massengill. (*J. A. M. A.*, 109, 1537-1539, 6/11/1937).
- MASON A. D. Jr. — Elixir of sulfanilamide poisoning : fatal case. (*Memphis. M. J.*, 12, 198-201, déc. 1937).
- MERGELSBERG et GRUMER. — Todesfall neach Uhron. (*Dermat. Wchnschr.*, 107, 840-845, 9/7/1938).
- CONNELL J. T. O. — Sulfanilamide poisoning : fatal cases. (*U. S. Nav. M. Bull.*, 36, 61-63, janv. 1938).
- RESTOUEIX M. — Mort subite au cours d'un traitement par le septoplax. (Sté franç. d'Urol., séance de 11/7/38. In : *Journal d'Urologie Med. et Chir.*, t. 46, n° 4, oct. 1938, p. 369).
- SCHWARTZ, GAROIN et KOLETSKY. — Granulocytopenie mortelle causée par l'emploi de sulfanilamide. (*The Journal of the american medical association*, 29/1/1938, p. 369).
- Fatal granulocytopenia from Sulfanilamide. (*J. A. M. A.*, 110, 368-370, 29/1/1938).
- SOMMER. — Mort après injection intraveineuse de « prontosil ». (*Medizinische Klinik*, 7/8/1936, p. 1077).

WOOD H. — Fatality from acute hemolytic anemia which developed during administration of sulfanilamide. (*South M. J.*, 31, 646-648, june 1938).

*
**

ACCIDENTS SANGUINS

J. G. ALLEN et C. L. SHORT. — Granulocytopenia associated with sulfanilamide therapy. (*New England J. Med.*, 219, 7/7/38, pp. 6-8).

J. G. ALLEN et C. L. SHORT. — Granulocytopenia associated with sulfanilamide therapy. (*New England J. Med.*, 219, 6-8, 7 juillet 1938).

G. R. ALPERT, R. P. FORBES. — Granulocytopenia and hyperleucocytosis following sulfanilamide therapy. (*J. Pediat.*, 12, 605-609, may 1938).

E. H. BENSLEY, J. B. ROSS. — Methemoglobinemia due to therapy (sulfanilamide). (*Can. M. A. J.*, 37, 62-64, juillet 1937).

S. BERG, M. HOLTZMAN. — Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy. (*J. A. M. A.*, 110-370-371, 29 janv. 1938).

BORST. — Mort par agranulocytose après traitement au « protosil glavum ». (*The Lancet*, 25 juin 1937, p. 1519).

CHESLEY L. L. — Cyanosis without sulf or methemoglobine-mia in patients receiving sulfanilamide treatment. (*J. Clin. Investigation*, 17, 445-447, juillet 1938).

G. DISCOMBE. — Sulphénoglobulinémie consécutive au traitement par le sulfanilamide. (*The Lancet*, 13 mars 1937, p. 626).

L. D. B. FROST. — Sulfhemoglobinemia following aptistieptococcal chemotherapy (with benzyl sulfanilamide and prontosel). (*Lancet*, 1, 510, 27/2/37).

A. M. GINSBERG, J. B. BRAMS. — Sulfanilamide toxicity acute hemolytic anemia following treatment (case). (*J. Missouri M. A.*, 35, 174, may 1938).

GOMPERTZ, GROEN et de VRIES. — Agranulocytose après emploi de prontosil. (*Nederlandsch Tydschrift voor geneeskan-de*, 11 décembre 1937, p. 5932).

HARVEY et JANEWAY. — Développement d'une anémie hémolytique aiguë au cours de l'administration de sulfani-

- lamide. (*The Journal of the american medical association*, 3 juillet 1937, p. 12).
- G. H. JENNINGS, G. SARTHWELL-SAUDER. — Anemia and granulocytosis during sulfanilamide therapy. (*Lancet*, 2, 898-901, 16 octobre 1937).
- JENNINGS. — Anémie et agranulocytose au cours du traitement par la sulfanilamide. (*The Lancet*, 16, octobre 1937, p. 898).
- J. KAMLET. — Determination of sulfanilamide in blood. (*J. Lab. and clin. Med.*, 23, 1101-1102 juillet 1938).
- F. H. KING, A. LESLIE. — Sulfanilamide toxicity oxygen saturation of arterial blood in cyanosis. (*J. A. M. A.*, 110-2069, 18 juin 1938).
- F. F. KANE. — Sulfhemoglobinémie following administration of sulfanilamide. (*Ulster M. J.*, 6, 144-146, avril 1937).
- KOHN. — Anémie hémolytique aiguë au cours d'un traitement par la sulfanilamide. (*The Journal of the american Medical association*, 25 sept. 1937, p. 1005).
- E. K. MARSHALL Jr. E. M. WALZL. — Cyanosis from sulfanilamide. (*Bull. J. Hopkins hosp.*, 61, 140-144, août 1937).
- P. R. et J. P. PE. GUIRE. — Sulfanilamide toxicity agranulocytosis following use : case. (*Illinois M. J.*, 73, 425-426, may 1938).
- MULL et SMITH. — Action de la sulfanilamide sur la capacité oxygénée du sang. (*The Journal of the american Medical association*, 5 février 1938, p. 439).
- NEWARK et HOLTZMAN. — Granulocytopénie mortelle par emploi de sulfanilamide. (*The Journal of the american Medical association*, 29 janvier 1938, p. 371).
- PATON et EATON. — Sulfhémoglobinémie et méthémoglobineémie consécutives à l'administration de p-aminobenzène sulphonamide. (*The Lancet*, 15 mai 1937, p. 1159-1162).
- A. POLAK DANIELO. — Sulfhémoglobinémie due à l'usage concomitant de sulfate de magnésie et de sulfanilamide. (*Nederl. tyd. v. gen.*, 81, 1837, 24/4/37).
- POLAK-DANIELS. — Sulfhémoglobinémie occasionnée par l'usage simultané de « prontosil album » et de ce sulfate de magnésie. (*Nederlandsch Tydschrift voor geneeskunde*, 24 avril 1937, p. 1837).
- PROOM. — Dosage de la sulfanilamide dans le sang et les liquides organiques. (*The Lancet*, 29 janvier 1938, 259).
- ROSENBLUM et A. H. — Severe hemolytic anemia due to sul-

- fanilamide, report of case. (*Arch. Pediat.*, 55, 511-512, août 1938).
- P. SOULIE, M. MORET. — Cyanose intense au cours d'un traitement par le di(p-acétylaminophényl) sulfone. (*Bull. et Mém. de la Sté méd., des Hôp. de Paris*, n° 10, 21/3/38, in : S. du 11/3/38).
- SOEDJONO DJOENED-POESPONEGORO. — Agranulocytosis due to prontosil. (*Maandschr. v. Kinderge. neesk*, 7, 82-86, novembre 1937).
- R. E. STANNARD. — Sulfanilamide : slowhy progressive hemolytic anemia case. (*Chinese M. J.*, 53, 233-258, march 1938).
- P. STRASSER et SINGER K. — Ueber Prontosil Hämoglobinurie und andere sulfanilamid Blutschädigungen. (*Med. Klin.*, 34, 783-784, 10 juin 1938).
- J. F. STONESS. — Methemoglobinemia and prontylin. (*N. Y. State J. Med.*, 37, 1139-1140, 15/6/37).
- A. TOURAINE, P. DUREL, A. BAUDOUIN. — Agranulocytose après para-amino-phényl sulfamide au cours d'un traitement anti-blennorrhagique. (*Bull. Soc. franç. de Dermatol. et Syphilis*, 44, déc. 1937, pp. 2072-2077).
- C. I. ULMER, R. P. FISCHER. — Physician and hisprescriptions : sulfanilamide tragedy and its lesson. (*J. M. Soc. New-Jersey*, 35, 35-38, janvier 1938).
- C. J. YOUNG. — Agranulocytosis and sulfanilamide. (*Brit M. J.*, 2, 105-106, 17/7/37).

